



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C12N 15/48, C07K 14/15, C12Q 1/68, C07K 16/10, G01N 33/569	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/02696 (43) Date de publication internationale: 21 janvier 1999 (21.01.99)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/01442 (22) Date de dépôt international: 6 juillet 1998 (06.07.98) (30) Données relatives à la priorité: 97/08815 7 juillet 1997 (07.07.97) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): BIO MERIEUX [FR/FR]; Chemin de l'Orme, F-69280 Marcy l'Etoile (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BESEME, Frédéric [FR/FR]; 39, rue de la Noyera, F-38090 Villefontaine (FR). BLOND, Jean-Luc [FR/FR]; 75 bis, rue des Acqueducs, F-69005 Lyon (FR). BOUTON, Olivier [FR/FR]; 48, avé- nue du Châter, F-69340 Francheville (FR). MANDRAND, Bernard [FR/FR]; 21, rue de la Doua, F-69100 Villeurbanne (FR). MALLET, François [FR/FR]; 84, rue Anatole France, F-69100 Villeurbanne (FR). (74) Mandataire: CABINET GERMAIN & MAUREAU; Boîte postale 6153, F-69466 Lyon Cedex 06 (FR).		(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: ENDOGENETIC RETROVIRAL SEQUENCES, ASSOCIATED WITH AUTOIMMUNE DISEASES OR WITH PREG- NANCY DISORDERS		
(54) Titre: SEQUENCES RETROVIRAUX ENDOGENES, ASSOCIEES A DES MALADIES AUTO-IMMUNES ET/OU A DES PERTURBATIONS DE LA GROSSESSE		
(57) Abstract <p>The invention concerns a genomic retroviral nucleic material, in isolated or purified state, at least partially functional or non-functional, whereof the genome comprises a reference nucleotide sequence selected from the group including sequences SEQ ID N^{os}: 1 to 15, their complementary sequences, and their equivalent sequences, in particular the nucleotide sequences having, for every series of 100 contiguous monomers, at least 70 % and preferably at least 90 % homology with said sequences SEQ ID N^{os}: 1 to 15. The invention also concerns the application of said material.</p>		
(57) Abrégé <p>L'invention concerne un matériel nucléique de type génomique rétroviral, à l'état isolé ou purifié, au moins partiellement fonctionnel ou non fonctionnel, dont le génome comprend une séquence nucléotidique de référence choisie dans le groupe incluant les séquences SEQ ID NOs: 1 à 15, leurs séquences complémentaires, et leurs séquences équivalentes, notamment les séquences nucléotidiques présentant, pour toute suite de 100 monomères contigus, au moins 70 % et préférentiellement au moins 90 % d'homologie avec respectivement lesdites séquences SEQ ID NOs: 1 à 15; et les applications de ce matériel.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce			TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PL	Pologne		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	PT	Portugal		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SD	Soudan		
DK	Danemark	LR	Libéria	SE	Suède		
EE	Estonie			SG	Singapour		

SEQUENCES RETROVIRAUX ENDOGENES, ASSOCIEES A DES MALADIES AUTO-IMMUNES
ET/OU A DES PERTURBATIONS DE LA GROSSESSE

5 La présente invention concerne un nouveau matériel
nucléique, de type génomique rétroviral endogène,
différents fragments nucléotidiques qui le comprennent ou
qui sont obtenus à partir dudit matériel, ainsi que leur
10 utilisation pour marquer au moins une maladie auto-immune,
ou une pathologie qui lui est associée, une grossesse
pathologique ou un insuccès de grossesse.

Le criblage de la banque d'ADNc à l'aide de la
sonde Ppol-MSRV (SEQ ID NO: 29) a permis de détecter des
clones chevauchant permettant la reconstruction d'un ARN
15 génomique putatif de 7582 nucléotides. - Par séquence
reconstruite, on entend la séquence déduite de
l'alignement des clones chevauchants -. Cet ARN génomique
présente la structure R-U5-gag-pol-env-U3-R. Une
interrogation "blastn" sur plusieurs bases de données, à
20 l'aide du génome reconstruit, montre qu'il existe une
quantité importante de séquences génomiques (ADN)
apparentées dans le génome humain. Environ 400 séquences
ont été identifiées dans GenBank (cf figure 3) et plus de
200 séquences dans la banque EST (Expressed Sequence Tag),
25 la plupart en antisens. Ces séquences sont trouvées sur
plusieurs chromosomes, notamment les chromosomes 5, 7, 14,
16, 21, 22, X, avec une forte concentration apparente de
LTR sur le chromosome X.

La séquence reconstruite (ARNm) est contenue
30 intégralement à l'intérieur du clone génomique RG083M05
(gb AC00064) (9,6 kb), et présente une similitude de 96%
avec deux régions discontinues de ce clone qui contient
également des régions répétées à chaque extrémité.
L'alignement des séquences expérimentales correspondant
35 aux régions 5' et 3' de l'ARN génomique reconstruit avec
l'ADN du clone RG083M05 a permis de déduire une séquence

LTR et d'identifier des éléments caractéristiques des rétrovirus notamment ceux impliqués dans la transcription inverse, à savoir le PBS (Primer Binding Site) en aval du LTR 5' et le PPT (PolyPurine Tract) en amont du LTR 3'. On observe que l'élément U3 est extrêmement court en comparaison de celui observé chez les rétrovirus de type C des mammifères, et comparable en taille à la région U3 généralement décrite chez les rétrovirus de type D et les rétrovirus aviaires. La région PBS est homologue au PBS des rétrovirus aviaires, suggérant l'utilisation du tRNA^{Trp} comme amorce pour la transcription inverse. Par conséquent, cette nouvelle famille de HERV est nommée HERV-W (Human Endogenous RetroVirus).

L'analyse phylogénique dans la région pol a montré que la famille HERV-W est phylogéniquement liée aux familles ERV-9 et RTVL-H, et appartient donc à la famille des rétrovirus endogènes de type I. L'analyse phylogénétique de la trame de lecture ouverte (ORF) de env montre qu'elle est plus proche des rétrovirus simiens de type D et des rétrovirus de la réticuloendothéliose aviaire que des rétrovirus mammifères de type C, suggérant une structure de génome chimérique C/D.

Les arbres phylogéniques, supportés par des hautes valeurs de "bootstrap" montrent que les familles ERV-9 et HERV-W dérivent de deux vagues d'insertions indépendantes. Ainsi, le(s) élément(s) actif(s) à l'origine de la famille HERV-W est (sont) distinct(s) de celui (ceux) du(des)quel(s) la famille ERV-9 dérive. De plus, le PBS de HERV-W utilise probablement un tRNA^{Trp} alors que ERV-9 utilise probablement un tRNA^{Arg}.

Enfin, les membres de la famille HERV-W sont exprimés dans le placenta, alors qu'on ne détecte pas les ARN ERV-9 dans ce tissu.

FONCTIONS BIOLOGIQUES DE HERV-W

L'expression de HERV-W restreinte au placenta et la longue trame de lecture codant potentiellement pour une enveloppe rétrovirale autorisent à proposer des fonctions biologiques physiologiques dont l'altération pourrait être associée à des pathologies.

L'expression restreinte au placenta suggère que l'expression de gènes rétroviraux et/ou non rétroviraux sous la dépendance des LTR peut être hormone-dépendante. Ces gènes peuvent être adjacents, ou sous la dépendance de LTR isolés. Une pathologie peut alors provenir d'une expression aberrante suite à la réactivation d'un LTR silencieux par divers facteurs : infection virale (par exemple par un membre de la famille des Herpèsvirus) ou activation immune locale. Un polymorphisme au niveau des LTR pourrait aussi favoriser ces événements.

L'enveloppe de HERV-W pourrait jouer un rôle fusogénique, en particulier au niveau de sous-types cellulaires du placenta. Le peptide immunosuppresseur de cette enveloppe pourrait protéger le fœtus contre l'agression du système immunitaire maternel. Enfin, par un mécanisme de saturation de récepteurs, l'enveloppe de HERV-W pourrait jouer un rôle protecteur contre les infections rétrovirales exogènes. L'altération de l'immunité cellulaire locale peut découler d'un signal immunostimulateur porté par l'enveloppe. Cet effet peut être lié à une région portant une activité superantigène, ou à la région immunosuppressive qui deviendrait immunostimulatrice à la suite, soit d'un polymorphisme, soit d'un effet-dose (surexpression).

La vérification de ces implications et la compréhension des conséquences liées à une altération des fonctions biologiques des LTR ou de l'enveloppe rétrovirale endogènes peut mener à l'établissement de méthodes de diagnostic ou de suivi :

- d'états de grossesse pathologique ou d'insuccès de grossesse,

- de maladies auto-immunes comme la sclérose en plaques ou la polyarthrite rhumatoïde.

5 Conformément à la présente invention, il a été découvert, à l'état endogène, un nouveau matériel nucléique, explicité et décrit ci-après, ayant l'organisation d'un rétrovirus, et susceptible d'être
10 lui est associée, à une grossesse pathologique ou un insuccès de grossesse.

Le matériel nucléique selon la présente invention, sous forme ARNm, représente environ 8 Kb, il est représenté à la Figure 1 et est décrit par SEQ ID NO: 11,
15 et est représenté à la Figure 2 sous forme d'ADN génomique.

Par l'expression "de type rétroviral", on entend la caractéristique selon laquelle le matériel nucléique considéré comprend une ou des séquences nucléotidiques
20 apparentées à l'organisation d'un rétrovirus, et/ou à ses séquences fonctionnelles ou codantes.

Ce matériel nucléique de référence s'apparente à un rétrovirus endogène humain, désigné par l'expression HERV-W. En conséquence, il peut être obtenu par toute
25 technique appropriée de balayage ("screening") de toute banque d'ADN humain, ou d'ADNc placentaire, comme montré ci-après, en particulier avec des amorces ou sondes nucléiques synthétisées pour s'hybrider avec tout ou partie de SEQ ID NO: 11.

30 La présente invention concerne également tout produit nucléique ou peptidique, obtenu ou dérivé à partir du matériel nucléique de référence, selon SEQ ID NO: 11.

Et l'invention s'intéresse pour terminer aux différentes corrélations pouvant être faites entre le
35 matériel nucléique précité, et/ou ses produits dérivés, avec toute maladie auto-immune et/ou une pathologie qui

lui est associée, ainsi qu'avec des cas de grossesse pathologique ou d'insuccès de grossesse.

Par dite "auto-immune", on entend notamment :

- la sclérose en plaques
- la polyarthrite rhumatoïde
- le lupus érythémateux disséminé
- le diabète insulino-dépendant
- et/ou les pathologies qui leur sont associées.

La présente invention concerne tout d'abord un matériel nucléique de type génomique rétroviral, à l'état isolé ou purifié, au moins partiellement fonctionnel ou non fonctionnel.

Ce matériel est caractérisé en ce que son génome comprend une séquence nucléotidique de référence choisie dans le groupe incluant les séquences SEQ ID NOs: 1 à 15, leurs séquences complémentaires, et leurs séquences équivalentes, notamment les séquences nucléotidiques présentant, pour toute suite de 100 monomères contigus, au moins 50% et préférentiellement au moins 70%, par exemple au moins 90% d'homologie avec respectivement lesdites séquences SEQ ID NOs: 1 à 15.

Ce matériel est également caractérisé en ce que son génome comprend une séquence nucléotidique de référence, codant pour tout polypeptide présentant, pour toute suite contigüe d'au moins 30 acides aminés, au moins 50%, et de préférence au moins 70% d'homologie avec une séquence peptidique susceptible d'être codée par au moins une partie fonctionnelle de la séquence nucléotidique de référence telle que définie ci-dessus.

A titre particulier, ce matériel comprend un fragment nucléique inséré entre deux séquences correspondant respectivement à la région LTR et au gène gag de la structure génomique rétrovirale, notamment un fragment nucléique constitué par ou comprenant la séquence SEQ ID NO: 12.

L'invention concerne aussi un matériel nucléique de type rétroviral sous-génomique, constitué par une séquence nucléotidique identique à SEQ ID NO: 11, avec une délétion tel qu'exemplifié par les clones cl.PH74
5 (SEQ ID NO: 7), cl.PH7 (SEQ ID NO: 8) et cl.Pi5T (SEQ ID NO: 9), cette délétion résultant ou non d'une stratégie d'épissage.

Le matériel nucléique précédemment défini comprend au moins une séquence nucléotidique fonctionnelle codant
10 pour au moins une protéine rétrovirale, et/ou au moins une séquence nucléotidique de régulation.

L'invention concerne ensuite tout fragment nucléotidique d'au moins 100 bases, comprenant une séquence nucléotidique choisie dans le groupe comprenant :
15 a) toutes les séquences nucléotidiques, partielles et totales d'un matériel nucléique tel que défini précédemment

b) toutes les séquences nucléotidiques, partielles et totales d'un clone choisi dans le groupe incluant les
20 clones :

- cl.6A2 (SEQ ID NO: 1)
- cl.6A1 (SEQ ID NO: 2)
- cl.7A16 (SEQ ID NO: 3)
- cl.Pi22 (SEQ ID NO: 4)
- 25 - cl.24.4 (SEQ ID NO: 5)
- cl.C4C5 (SEQ ID NO: 6)
- cl.PH74 (SEQ ID NO: 7)
- cl.PH7 (SEQ ID NO: 8)
- cl.Pi5T (SEQ ID NO: 9)
- 30 - cl.44.4 (SEQ ID NO: 10)
- HERV-W (SEQ ID NO: 11)
- cl.6A5 (SEQ ID NO: 12)
- cl.7A20 (SEQ ID NO: 13)
- cl.7A21 (SEQ ID NO: 14)
- 35 - LTR (SEQ ID NO: 15)

c) les séquences respectivement complémentaires aux séquences selon a) et b)

d) les séquences respectivement équivalentes aux séquences selon a) à c), notamment les séquences
5 nucléotidiques présentant, pour toute suite de 100 monomères contigus, au moins 50%, et de préférence au moins 70%, ou mieux au moins 80 %, par exemple au moins 90% d'homologie avec les séquences a) à c).

L'invention concerne aussi toute sonde nucléique
10 de détection d'un matériel nucléique, inséré ou non dans un acide nucléique, caractérisée en ce qu'elle est susceptible de s'hybrider spécifiquement sur un matériel nucléique, tel que défini précédemment.

Une telle sonde comprend ou non un marqueur.

15 L'invention concerne aussi une amorce nucléique pour l'amplification par polymérisation d'un ARN ou d'un ADN, caractérisée en ce qu'elle comprend une séquence nucléotidique susceptible de s'hybrider spécifiquement sur un matériel nucléique ou un fragment nucléique, tel que
20 défini précédemment.

A titre d'exemple, une sonde nucléique ou amorce nucléique selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle est constituée par une séquence nucléotidique choisie dans le groupe incluant SEQ ID NOS: 16 à 28.

25 L'invention concerne aussi tout ARN ou ADN, et notamment un vecteur de répllication, comprenant un fragment nucléotidique, tel que défini précédemment.

L'invention concerne aussi tout peptide codé par tout cadre de lecture ouvert appartenant à un fragment
30 nucléotidique, tel que défini précédemment, notamment polypeptide, par exemple oligopeptide formant un déterminant antigénique reconnu par des sera de patients affectés par une maladie auto-immune, ou une pathologie qui lui est associée, ou de patientes ayant une grossesse
35 pathologique ou un insuccès de grossesse.

A titre d'exemple, ce polypeptide est codé par un fragment nucléotidique comprenant un cadre de lecture ouvert codant pour une ou des protéines ENV rétrovirales.

Enfin, l'invention concerne :

5 - l'utilisation d'un matériel nucléique, ou d'un fragment nucléotidique, ou d'un peptide défini ci-dessus, tels que définis précédemment, comme marqueur moléculaire d'une maladie auto-immune ou d'une pathologie qui lui est associée, de grossesse pathologique ou d'insuccès de
10 grossesse ;

- l'utilisation d'un matériel nucléique, ou d'un fragment nucléotidique, tels que définis précédemment, comme marqueur chromosomique d'une susceptibilité à une
15 maladie auto-immune ou d'une pathologie qui lui est associée, ou d'un risque d'une grossesse pathologique ou d'un insuccès de grossesse ;

- l'utilisation d'un matériel nucléique, ou d'un fragment nucléotidique, tels que définis précédemment, comme marqueur de proximité d'un gène de susceptibilité à
20 une maladie auto-immune ou à une pathologie qui lui est associée, ou à un risque d'une grossesse pathologique ou d'un insuccès de grossesse.

L'invention concerne aussi un procédé de marquage moléculaire d'une maladie auto-immune ou d'une pathologie
25 qui lui est associée, de grossesse pathologique ou d'insuccès de grossesse, caractérisé en ce qu'on identifie et/ou quantifie dans tout matériel biologique corporel, notamment fluide corporel, tout fragment nucléotidique, tel que défini précédemment, soit sous forme d'ARN, soit
30 sous forme d'ADN.

A titre d'exemple, selon un tel procédé, on détecte dans ledit matériel biologique corporel, des
cellules exprimant un fragment nucléotidique, tel que défini précédemment.

35 L'invention concerne une application diagnostique et/ou thérapeutique d'un matériel nucléique, d'un fragment

nucléotidique ou d'un peptide défini ci-dessus, et en cela, un autre objet de l'invention est une composition diagnostique ou une composition thérapeutique comprenant undit matériel, undit fragment ou undit peptide.

5

Avant de détailler l'invention, différents termes utilisés dans la description et les revendications sont à présent définis:

- par virus humain, on entend un virus susceptible
10 d'infecter ou d'être hébergé par l'être humain,

- compte tenu de toutes les variations et/ou recombinaisons naturelles ou induites, pouvant être rencontrées dans la pratique de la présente invention, les objets de cette dernière, définis ci-dessus et dans les
15 revendications, ont été exprimés en comprenant les équivalents ou dérivés des différents matériels biologiques définis ci-après, notamment les séquences homologues nucléotidiques ou peptidiques,

- le variant d'un virus ou d'un agent pathogène
20 et/ou infectant selon l'invention comprend au moins un antigène reconnu par au moins un anticorps dirigé contre au moins un antigène correspondant dudit virus et/ou dudit agent pathogène et/ou infectant, et/ou un génome dont toute partie est détectée par au moins une sonde
25 d'hybridation, et/ou au moins une amorce d'amplification nucléotidique spécifique dudit virus et/ou agent pathogène et/ou infectant, notamment un génome appartenant à la famille HERV-W, dans des conditions d'hybridation déterminées bien connues de l'homme de l'art,

- selon l'invention, un fragment nucléotidique ou un oligonucléotide ou un polynucléotide est un enchaînement de monomères, ou un biopolymère, caractérisé par la séquence, informationnelle ou non, des acides nucléiques naturels, susceptible de s'hybrider à tout
35 autre fragment nucléotidique dans des conditions prédéterminées, l'enchaînement pouvant contenir des

monomères de structures chimiques différentes et être obtenu à partir d'une molécule d'acide nucléique naturelle et/ou par recombinaison génétique et/ou par synthèse chimique ; un fragment nucléotidique peut être identique à
5 un fragment génomique d'un élément de la famille HERV-W considéré par la présente invention, notamment un gène de ce dernier, par exemple pol ou env dans le cas dudit élément ;

- ainsi un monomère peut être un nucléotide
10 naturel d'acide nucléique, dont les éléments constitutifs sont un sucre, un groupement phosphate et une base azotée; dans l'ARN le sucre est le ribose, dans l'ADN le sucre est le désoxy-2-ribose; selon qu'il s'agit de l'ADN ou l'ARN, la base azotée est choisie parmi l'adénine, la guanine,
15 l'uracile, la cytosine, la thymine; ou le nucléotide peut être modifié dans l'un au moins des trois éléments constitutifs ; à titre d'exemple, la modification peut intervenir au niveau des bases, générant des bases modifiées telles que l'inosine, la méthyl-5-
20 désoxycytidine, la désoxyuridine, la diméthylamino-5-désoxyuridine, la diamino-2,6-purine, la bromo-5-désoxyuridine et toute autre base modifiée favorisant l'hybridation; au niveau du sucre, la modification peut consister dans le remplacement d'au
25 moins un désoxyribose par un polyamide, et au niveau du groupement phosphate, la modification peut consister dans son remplacement par des esters, notamment choisis parmi les esters de diphosphate, d'alkyl et arylphosphonate et de phosphorothioate,

30 - par "fonctionnel", on entend la caractéristique selon laquelle une séquence nucléotidique, un matériel nucléique, ou un fragment nucléotidique comprend une "séquence informationnelle",

- par "séquence informationnelle", on entend toute
35 suite ordonnée de monomères, dont la nature chimique et l'ordre dans un sens de référence, constituent ou non une

information fonctionnelle de même qualité que celle des acides nucléiques naturels, par exemple une trame de lecture. codant pour une protéine, une séquence régulatrice, un site d'épissage, un site de recombinaison.

5 - par hybridation, on entend le processus au cours duquel, dans des conditions opératoires appropriées, notamment de stringence, deux fragments nucléotidiques, ayant des séquences suffisamment complémentaires, s'apparient pour former une structure complexe, notamment
10 double ou triple, de préférence sous forme d'hélice,

 - une sonde comprend un fragment nucléotidique synthétisé notamment par voie chimique ou polymérisation, ou obtenu par digestion ou coupure enzymatique d'un fragment nucléotidique plus long, comprenant au moins six
15 monomères, avantageusement de 10 à 100 monomères, de préférence 10 à 30 monomères, et possédant une spécificité d'hybridation dans des conditions déterminées ; de préférence, une sonde possédant moins de 10 monomères n'est pas utilisée seule, mais l'est en présence d'autres
20 sondes de taille aussi courte ou non ; dans certaines conditions particulières, il peut être utile d'utiliser des sondes de taille supérieure à 100 monomères ; une sonde peut notamment être utilisée à des fins de diagnostic et il s'agira par exemple de sondes de capture
25 et/ou de détection,

 - la sonde de capture peut être immobilisée sur un support solide par tout moyen approprié, c'est-à-dire directement ou indirectement, par exemple par covalence ou adsorption passive,

30 - la sonde de détection peut être marquée au moyen d'un marqueur choisi notamment parmi les isotopes radioactifs, des enzymes notamment choisis parmi la peroxydase et la phosphatase alcaline et ceux susceptibles d'hydrolyser un substrat chromogène, fluorigène ou
35 luminescent, des composés chimiques chromophores, des

composés chromogènes, fluorogènes ou luminescents, des analogues de bases nucléotidiques, et la biotine,

- les sondes utilisées à des fins de diagnostic de l'invention peuvent être mises en oeuvre dans toutes les techniques d'hybridation connues de l'homme de l'art, et notamment les techniques dites "DOT-BLOT", "SOUTHERN BLOT", "NORTHERN BLOT" qui est une technique identique à la technique "SOUTHERN BLOT" mais qui utilise de l'ARN comme cible, la technique SANDWICH; avantageusement, on utilise la technique SANDWICH dans la présente invention, comprenant une sonde de capture spécifique et/ou une sonde de détection spécifique, étant entendu que la sonde de capture et la sonde de détection doivent présenter une séquence nucléotidique au moins partiellement différente,

- toute sonde selon la présente invention peut s'hybrider in vivo ou in vitro sur l'ARN et/ou sur l'ADN, pour bloquer les phénomènes de répllication, notamment traduction et/ou transcription, et/ou pour dégrader ledit ADN et/ou ARN,

- une amorce est une sonde comprenant au moins six monomères, et avantageusement de 10 à 30 monomères, possédant une spécificité d'hybridation dans des conditions déterminées, pour l'initiation d'une polymérisation enzymatique, par exemple dans une technique d'amplification telle que la PCR (Polymerase Chain Reaction), dans un procédé d'élongation, tel que le séquençage, dans une méthode de transcription inverse ou analogue,

- deux séquences nucléotidiques ou peptidiques sont dites équivalentes ou dérivées l'une par rapport à l'autre, ou par rapport à une séquence de référence, si fonctionnellement les biopolymères correspondants peuvent jouer sensiblement le même rôle, sans être identiques, vis-à-vis de l'application ou utilisation considérée, ou dans la technique dans laquelle elles interviennent ; sont notamment équivalentes deux séquences obtenues du fait de

la variabilité naturelle au sein d'un même individu, ou de la diversité naturelle d'un individu à un autre au sein d'une même espèce, notamment mutation spontanée de l'espèce à partir de laquelle elles ont été identifiées, ou induite, ainsi que deux séquences homologues, l'homologie étant définie ci-après,

- par "variabilité", on entend toute modification, spontanée ou induite d'une séquence, notamment par substitution, et/ou insertion, et/ou délétion de nucléotides et/ou de fragments nucléotidiques, et/ou extension et/ou raccourcissement de la séquence à l'une au moins des extrémités; une variabilité non naturelle peut résulter des techniques de génie génétique utilisées, par exemple du choix des amorces de synthèse, dégénérées ou non, retenues pour amplifier un acide nucléique; cette variabilité peut se traduire par des modifications de toute séquence de départ, considérée comme référence, et pouvant être exprimées par un degré d'homologie par rapport à ladite séquence de référence,

- l'homologie caractérise le degré d'identité de deux fragments nucléotidiques ou peptidiques comparés; elle se mesure par le pourcentage d'identité qui est notamment déterminé par comparaison directe de séquences nucléotidiques ou peptidiques, par rapport à des séquences nucléotidiques ou peptidiques de référence,

- ce pourcentage d'identité a été spécifiquement déterminé pour les fragments nucléotidiques, notamment clones relevant de la présente invention, et provenant d'un même individu; à titre d'exemple non limitatif, le plus faible pourcentage d'identité observé entre les différents clones d'un même individu (cf SEQ ID NOs: 13 et 14) est d'au moins 90% et le plus faible pourcentage d'identité observé entre les différents clones de deux individus est d'au moins 80%,

- tout fragment nucléotidique est dit équivalent ou dérivé d'un fragment de référence, s'il présente une

séquence nucléotidique équivalente à la séquence du fragment de référence ; selon la définition précédente, sont notamment équivalents à un fragment nucléotidique de référence :

5 (a) tout fragment susceptible de s'hybrider au moins partiellement avec le complément du fragment de référence,

10 (b) tout fragment dont l'alignement avec le fragment de référence conduit à mettre en évidence des bases contigües identiques, en nombre plus important qu'avec tout autre fragment provenant d'un autre groupe taxonomique,

15 (c) tout fragment résultant ou pouvant résulter de la variabilité naturelle au sein d'un même individu, et de la diversité naturelle d'un individu à un autre dans la même espèce, à partir desquels il est obtenu,

(d) tout fragment pouvant résulter des techniques de génie génétique appliquées au fragment de référence,

20 (e) tout fragment, comportant au moins huit nucléotides contigus, codant pour un peptide homologue ou identique au peptide codé par le fragment de référence,

25 (f) tout fragment différent du fragment de référence, par insertion, délétion, substitution d'au moins un monomère, extension, ou raccourcissement à l'une au moins de ses extrémités ; par exemple, tout fragment correspondant au fragment de référence, flanqué à l'une au moins de ses extrémités par une séquence nucléotidique ne codant pas pour un polypeptide,

30 - par séquence nucléotidique, partielle ou totale, d'un matériel nucléique de référence, on entend également toute séquence associée par co-encapsidation, ou par coexpression, ou recombinée avec ledit matériel nucléique de référence,

35 - par polypeptide, on entend notamment tout peptide d'au moins deux acides aminés, notamment oligopeptide, protéine, extrait, séparé, ou

substantiellement isolé ou synthétisé, par l'intervention de la main de l'homme, notamment ceux obtenus par synthèse chimique, ou par expression dans un organisme recombinant,

- par polypeptide codé de manière partielle par un
5 fragment nucléotidique, on entend un polypeptide présentant au moins trois acides aminés codés par au moins neuf monomères contigus compris dans ledit fragment nucléotidique,

- un acide aminé est dit analogue à un autre acide
10 aminé, lorsque leurs caractéristiques physico-chimiques respectives, telles que polarité, hydrophobicité, et/ou basicité, et/ou acidité, et/ou neutralité, sont sensiblement les mêmes ; ainsi, une leucine est analogue à une isoleucine,

- tout polypeptide est dit équivalent ou dérivé
15 d'un polypeptide de référence, si les polypeptides comparés ont sensiblement les mêmes propriétés, et notamment les mêmes propriétés antigéniques, immunologiques, enzymologiques et/ou de reconnaissance
20 moléculaire ; est notamment équivalent à un polypeptide de référence :

(a) tout polypeptide possédant une séquence dont au moins un acide aminé a été substitué par un acide aminé analogue,

25 (b) tout polypeptide ayant une séquence peptidique équivalente, obtenue par variation naturelle ou induite dudit polypeptide de référence, et/ou du fragment nucléotidique codant pour ledit polypeptide,

(c) un mimotope dudit polypeptide de référence,

30 (d) tout polypeptide dans la séquence duquel un ou plusieurs acides aminés de la série L sont remplacés par un acide aminé de la série D, et vice versa,

(e) tout polypeptide dans la séquence duquel on a introduit une modification des chaînes latérales des
35 acides aminés, telle que par exemple une acétylation des

fonctions amines, une carboxylation des fonctions thiol, une estérification des fonctions carboxyliques,

(f) tout polypeptide dans la séquence duquel une ou des liaisons peptidiques ont été modifiées, comme par exemple les liaisons carba, rétro, inverso, rétro-inverso, réduites, et méthylène-oxy,

(g) tout polypeptide dont au moins un antigène est reconnu par un anticorps dirigé contre un polypeptide de référence,

10 - le pourcentage d'identité caractérisant l'homologie de deux fragments peptidiques comparés est selon la présente invention d'au moins 80% et de préférence au moins 90%.

15 Les expressions d'ordre utilisées dans la présente description et les revendications, telles que "première séquence nucléotidique" ne sont pas retenues pour exprimer un ordre particulier, mais pour définir plus clairement l'invention.

20 Par détection d'une substance ou agent, on entend ci-après aussi bien une identification, qu'une quantification, ou une séparation ou isolement de ladite substance ou dudit agent.

25 L'invention sera mieux comprise à la lecture de la description détaillée qui va suivre faite en référence aux Figures annexées dans lesquelles :

- la Figure 1 représente, d'une part, l'organisation du matériel rétroviral endogène découvert selon la présente invention, sous la forme d'un ARNm génomique putatif, et, d'autre part, la localisation des clones mise en oeuvre selon la présente invention, par rapport à cette organisation; les échelles de longueur sont exprimées en Kb ; les régions flanquantes (5' UTR et 35 3' UTR) sont indiquées dans des boîtes hachurées ; les régions répétées dans ces deux régions flanquantes sont

indiquées par des flèches noires ; les régions correspondant aux gènes gag, pol, et env, sont indiqués respectivement, en noir, blanc et gris ; le positionnement de la sonde Ppol-MSRV est indiqué ;

5 - la Figure 2 représente une possibilité d'organisation génétique (ADN), illustrée par le clone RG083M05, et une stratégie d'épissage liant à cette séquence, les clones expérimentaux (ARNm) ; cette figure montre également les sites d'épissage observés par
10 référence à l'organisation rétrovirale ; sur cette figure sont en outre indiqués :

la localisation des sondes utilisées (Pgag-LB19, Ppro-E, Ppol-MSRV et Penv-C15) ;

15 les sites donneurs (DS1 et DS2) et accepteurs (AS1 à AS3) d'épissage ;

les séquences provenant du clone RG083M05, dans les boîtes en minuscules, et les séquences dérivant des clones expérimentaux placentaires (ARNm), dans les boîtes en majuscule ;

20 les ORFs putatives (ORF1, ORF2 et ORF3) ; et un insert de 2 Kb présent sous forme ADN mais non détecté sous forme ARN, représenté sous forme de hachures verticales.

Les autres conventions utilisées dans cette figure
25 sont les mêmes que celles de la Figure 1.

- la Figure 3 donne une représentation de clones génomiques (ADN) correspondant aux clones d'ADNc isolés ; sur cette figure, sont indiqués :

le pourcentage de similitude vis-à-vis de l'ARN
30 génomique reconstruit (ARN Recons) ;

la présence de séquences répétées à chaque extrémité de ces génomes (répétitions) ; et

la présence et la taille des trames de lecture ouverte (ORFs).

35 - la Figure 4 représente une analyse phylogénique identifiant la famille HERV-W.

- la figure 5 représente l'alignement des régions flanquantes 5' et 3' du clone RG083M05 avec les régions 5' et/ou 3' terminales de certains clones placentaires ; le tandem CAAC flanquant les LTR 3' et 5' est souligné
5 doublement sous les séquences d'ADN, la séquence LTR consensus de 783 pb (paires de bases) est indiqué au bas de l'alignement ; le PPT en amont de l'extrémité 5' de LTR et le PBS en aval de l'extrémité 3' de LTR sont indiqués ; les régions U3R et U5 sont indiquées ; les sites
10 correspondant à la fixation du facteur de transcription sont soulignés et numérotés de 1 à 6 ; la région -73 à 284 correspond à la séquence évaluée en "CAT assay" ; * correspond à des sites putatifs de "capping" ; [polyA] indique le signal de polyadénylation.

15 - la Figure 6 représente une séquence putative d'un polypeptide d'enveloppe (ORF1) de HERV-W obtenu à partir de 3 clones d'ADNc placentaires différents ; le peptide leader (L), la protéine de surface (SU) et la protéine transmembranaire (TM) sont indiquées par des
20 flèches ; le peptide de fusion hydrophobe et la région carboxy transmembranaire sont soulignés par un trait simple et un trait double, respectivement ; la région d'immunosuppression est signalée en italiques ; les sites potentiels de glycosylation sont indiqués par des points ;
25 les acides aminés divergents sont indiqués sur la ligne inférieure ; la figure 6 présente également les trames de lecture ouverte correspondant à ORF2 et ORF3 tels que décrits à la Figure 2, et plus particulièrement leurs homologues avec les gènes de régulation rétroviraux.

30

Le matériel nucléaire précédemment explicité a été découvert et caractérisé au terme du protocole expérimental décrit ci-après, étant entendu que ce protocole ne saurait limiter la portée de la présente
35 invention et des revendications en annexe.

Exempl 1**Isolement et séquençage de fragments d'ADNc
chevauchants**

5 Les informations concernant l'organisation de
HERV-W ont été obtenues en testant une banque d'ADNc
placentaire (Clontech cat#HL5014a) avec les sondes
Ppol-MSRV (SEQ ID NO: 29) et Penv-C15 (SEQ ID NO: 31) (cf
10 "gene walking" à l'aide des nouvelles séquences obtenues.
Les expériences ont été mises en oeuvre en se référant aux
préconisations du fournisseur de la banque. Des
amplifications PCR sur ADN ont également été exploitées
pour comprendre cette organisation.

15 Un certain nombre de clones ont été sélectionnés
et séquencés, cf Figure 1:

- Clone cl.6A2 (SEQ ID NO: 1) : région 5' non
traduite de HERV-W et une partie de gag
- Clone cl.6A1 (SEQ ID NO: 2): gag et une partie
20 de pol
- Clone cl.7A16 (SEQ ID NO: 3): Région 3' de pol
- Clone cl.Pi22 (SEQ ID NO: 4): région 3' de pol
et début de env
- Clone cl.24.4 (SEQ ID NO: 5) : ARN épissé
25 comprenant une partie de la région 5' non traduite de
HERV-W, la fin de pol et la région 5' de env
- Clone cl.C4C5. (SEQ ID NO: 6) : fin de env et
région 3' non traduite de HERV-W
- Clone cl.PH74 (SEQ ID NO: 7) : ARN sous-
30 génomique : région 5' non traduite de HERV-W, fin de pol,
env, et région 3' non traduite de HERV-W
- Clone cl.PH7 (SEQ ID NO: 8) : ARN multi-épissé :
région 5' non traduite de HERV-W, fin de env et région 3'
non traduite de HERV-W.
- 35 - Clone cl.Pi5T (SEQ ID NO: 9) : gène pol partiel
et région U3-R

- Clone cl.44.4 (SEQ ID NO: 10) : région R-U5, gène gag et gène pol partiel.

A l'aide de ces clones, en procédant à des alignements de séquences, un modèle de séquence totale de
 5 HERV-W a été élaboré. Les ARN épissés ont été mis en évidence ainsi que les sites potentiels donneurs et accepteurs d'épissage. L'ensemble de ces informations est montré à la Figure 2. Par étude de similitude avec des
 10 rétrovirus existants, les entités LTR, gag, pol et env ont été définies.

L'organisation génétique putative de HERV-W sous forme ARN est la suivante (SEQ ID NO: 11):

gène 1..7582

Localisation des clones sur la séquence ARN génomique

15 reconstruite

cl.6A2 (1321 pb) 1-1325 ;

cl.PH74 (535+2229= 2764 pb) 72-606 et 5353-7582;

cl.24.4 (491+1457= 1948 pb); 115-606 et 5353-6810;

cl.44.4 (2372 pb) 115-2496 ;

cl.PH7 (369+297= 666pb) 237-606 et 7017-7313;

cl.6A1 (2938 pb) 586-3559.;

cl.Pi5T (2785+566= 3351 pb) 2747-5557 et 7017-7582;

cl.7A16 (1422 pb) 2908-4337;

cl.Pi22 (317+1689 = 2006 pb) 3957-4273 et 4476-6168;

cl.C4C5 (1116 pb) 6467-7582

30 5'LTR

1..120

/note="R of 5'LTR (extrémité 5' incertaine"

121..575

/note="U5 of 5'LTR"

35 divers

579..596

/note="PBS primer binding site pour tRNA-W"

divers 606
 /note="jonction d'épissage (site donneur
 d'épissage ATCCAAAGTG-GTGAGTAATA et site
 5 accepteur d'épissage CTTTTTCAG-ATGGGAAACG
 clone RG083M05, GenBank accession
 AC000064) "
 divers 5353
 /note="site accepteur d'épissage pour
 l'ORF1 (env) "
 10 divers 5560
 /note="site donneur d'épissage"
 ORF 5581..7194
 /note="ORF1 env 538 AA"
 /produit=="enveloppe"
 15 divers 7017
 /note="site accepteur d'épissage pour ORF2 et ORF3"
 ORF 7039..7194
 /note="ORF2 52 AA"
 ORF 7112..7255
 20 /note="ORF3 48 AA"
 divers 7244..7254
 /note="PPT polypurine tract"
 3'LTR 7256..7582
 /note=="U3-R of 3' LTR (jonction U3-R indéterminée)"
 25 divers 7563..7569
 signal de polyadénylation

30 **Exemple 2 :**
Identification de clones génomiques (ADN)
correspondant aux clones d'ADN isolés

35 Une interrogation "blastn" sur plusieurs bases de
 données, à l'aide du génome reconstruit, montre qu'il
 existe une quantité importante de séquences apparentées

dans le génome humain. Environ 400 séquences ont été identifiées dans GenBank et plus de 200 séquences dans la banque EST, la plupart en anti-sens. Les 4 séquences les plus significatives en taille et en similitude, illustrées sur la figure 3, sont les clones génomiques (ADN) suivants :

le clone humain RG083M05 (gb AC000064) dont la localisation chromosomique est 7q21-7q22,

le clone humain BAC378 (gb U85196, gb AE000660) correspondant au locus alpha delta du récepteur des cellules T, localisé en 14q11-12,

le cosmide humain Q11M15 (gb AF045450) correspondant à la région 21q22.3 du chromosome 21,

le cosmide U134E6 (embl Z83850) sur le chromosome Xq22.

La localisation des régions alignées pour chacun des clones est indiquée et l'appartenance à un chromosome est indiquée entre crochets. Le pourcentage de similitude (sans les larges délétions) entre les 4 séquences et l'ARN génomique reconstruit est indiqué, ainsi que la présence de séquences répétées à chaque extrémité du génome et la taille des plus grandes trames de lecture (ORF). Des séquences répétées sont trouvées aux extrémités de 3 de ces clones. La séquence reconstruite est contenue intégralement à l'intérieur du clone RG083M05 (9,6 Kb) et présente une similitude de 96%. Cependant le clone RG083M05 présente une insertion de 2 Kb située immédiatement en aval de la région 5' non traduite (5' UTR). Cette insertion est également trouvée dans deux autres clones génomiques qui présentent une délétion de 2,3 Kb immédiatement en amont de la région 3' non traduite (3' UTR). Aucun clone ne contient les trois trames de lecture (ORFs) gag, pol et env fonctionnelles. Le clone RG083M05 montre une ORF de 538 acides aminés (AA) correspondant à une enveloppe entière. Le cosmide Q11M15 contient deux grandes ORFs contigües de 413 AA (trame 0)

et 305 AA (trame +1) correspondant à une polyprotéine pol tronquée.

Exemple 3

5 Analyse phylogénique

Une analyse phylogénique a été réalisée au niveau des acides nucléiques sur 11 sous-régions différentes de l'ARN génomique reconstruit, et au niveau protéique sur 2
10 sous-régions différentes de env. Tous les arbres obtenus présentent la même topologie quelle que soit la région étudiée. Ceci est illustré à la Figure 4 au niveau des acides nucléiques dans les régions LTR et pol les plus conservées entre les séquences obtenues et ERV-9 et RTL-
15 H. Les arbres montrent clairement que les séquences expérimentales décrivent une nouvelle famille distincte de ERV-9 et très distincte de RTL-H comme souligné par l'analyse en "bootstrap". Ces séquences sont trouvées sur plusieurs chromosomes, notamment les chromosomes 5, 7, 14,
20 16, 21, 22, et X avec une forte concentration apparente de LTR sur le chromosome X.

La comparaison au niveau protéique entre les régions les plus conservées des protéines rétrovirales env montre que la famille HERV-W est plus proche des
25 rétrovirus simiens de type D et des rétrovirus de la réticuloendothéliose aviaire que les rétrovirus mammifères de type C.

Ceci suggère une structure génomique chimère C/D.

30

Exemple 4

Identification des éléments LTR, PPT et PBS

La séquence reconstruite (ARN) est contenue
35 intégralement à l'intérieur du clone génomique RG083M05 (9,6 Kb) et présente une similitude de 96 % avec deux

régions discontinues de ce clone qui contient également des régions répétées à chaque extrémité. L'alignement des séquences expérimentales correspondant aux régions 5' et 3' de l'ARN génomique reconstruit avec l'ADN du clone 5 RG083M05 [5'(5-RG-28000-28872) et 3'(3-RG-37500-38314)] a permis de déduire une séquence LTR et d'identifier des éléments caractéristiques des rétrovirus, notamment ceux impliqués dans la transcription inverse, à savoir PBS en aval du LTR 5' et le PPT en amont du LTR 3' (cf Figure 5).

10 On remarque que l'élément U3 est extrêmement court en comparaison de celui observé chez les rétrovirus de type C des mammifères, et est comparable en taille à la région U3 généralement décrite chez les rétrovirus de type D et les rétrovirus aviaire. La région correspondant aux bases 2364

15 à 2720 du clone cl.PH74 (SEQ ID NO: 7) a été amplifiée par PCR et sous-clonée dans le vecteur pCAT3 (Promega) afin de réaliser l'évaluation de l'activité promotrice. Une activité significative a été trouvée dans des cellules HeLa par la méthode dite du "CAT assay" montrant la

20 fonctionnalité de la séquence promotrice du LTR.

La région PBS est homologue au PBS des rétrovirus aviaires.

25 Exemple 5

Organisation génétique et régulation de

l'expression

Organisation sous forme ADN

30 Des amplifications PCR ont été réalisées sur des clones HERV-W entiers récupérés sur banque génomique humaine (voir exemple 1 pour le mode d'obtention), en utilisant les couples d'oligonucléotides suivants :

 U5 4992 (SEQ ID NO: 16), GAG 4619 (SEQ ID NO: 17)

35 GAG 4782 (SEQ ID NO: 18), POL 3167 (SEQ ID NO: 19)

 POL 3390 (SEQ ID NO: 20), POL 5144 (SEQ ID NO: 21)

POL 5145 (SEQ ID NO: 22), U5 4991 (SEQ ID NO: 23).

Les PCR sont réalisées dans les conditions suivantes :

5 Oligonucléotides à la concentration de 0,33 microMolaire

Tampon TAQ polymérase Boehringer 1X

0,5 unité de TAQ polymérase Boehringer

Mélange de dNTP à 0,25 mM chacun

0,5 mg d'ADN humain

10 Volume final 100 µl

Conditions de PCR (95°C, 5 min) x 1, (95°C, 30 sec + 54°C, 30 sec + 72°C 3 min) x 35.

Les produits de PCR ont ensuite été déposés sur gel d'agarose 1% pour être analysés après migration.
15 L'ensemble des PCR donne des fragments d'amplification de taille attendue, excepté pour la PCR LTR-4991--gag-4619 qui donne un fragment de taille supérieure d'environ 2 Kb par rapport à la taille attendue (déduite à partir des cDNA de la banque placentaire). La reconstitution de
20 HERV-W sous forme ADN endogène représente donc une entité d'environ 10 Kb.

Après clonage, séquençage et analyse de la PCR-4992 gag-4619, on constate la présence d'une région d'insertion entre LTR et gag de SEQ ID NO: 12 (clone
25 cl.6A5). Cette région ne correspond pas à une région traditionnelle non traduite d'un rétrovirus : pas de région Ψ ni de PBS.

Les produits de PCR pol-3390, pol-5144 ont été également clonés et deux des clones obtenus ont été
30 séquencés. Le résultat de ces séquences est donné par les clones cl.7A20 (SEQ ID NO: 13) et cl.7A21 (SEQ ID NO: 14). La comparaison de ces deux séquences nucléotidiques donne un score de 90% d'homologie pour la région concernée, montrant ainsi la variabilité de HERV-W chez un même
35 individu.

HERV-W sous forme ADN est proposé la Figure 2.

Organisation générale : processus de transcription

Les différents clones ADNc étant obtenus, des résultats acquis en PCR sur ADN, on déduit :

- 5 - une organisation ADN de 10 Kb possédant une séquence d'insertion de 2 Kb entre LTR et gag.

Le résultat de PCR sur ADN montrant la présence d'un insert de 2 Kb entre les régions LTR et gag suggère que les ADNc isolés dans le placenta proviennent de l'expression d'un génome de type RG083M05.

- 10 - une organisation ARN de 8 Kb résultant d'une transcription de 10 Kb suivie d'un épissage entre LTR et gag permettant de restaurer une continuité RF (Région Flanquante) 5' gag, et donnant ainsi un ARN de 8 Kb tel que mis en évidence en Northern Blot.

Les sondes gag (Pgag-LB19, SEQ ID NO: 30) et protéase (Ppro-E, SEQ ID NO: 32) révèlent un ARN de taille voisine à 8 Kb, la sonde Penv-C15 (SEQ ID NO: 31) révèle en plus un ARN voisin de 3,1 Kb. Deux sondes définies dans la région 5' non traduite, obtenues par le criblage de la banque cDNA relaté ci-dessus (sonde P5'-gag-cl.6A2 dérivée du clone cl.6A2 et sonde P5'-env-cl.24.4 dérivée du clone cl.24.4) révèlent les deux précédents ARN et un ARN d'environ 1,3 Kb. Cette distribution des ARNs est typique de transcrits de rétrovirus complexes : un ARN génomique codant pour gag-pro-pol, un ARN sous-génomique codant pour l'enveloppe, et un/des ARN multi-épissé(s) codant potentiellement pour des gènes de régulation.

La demie vie d'un tel ARN (LTR-R-U5-Insertion-GAG-POL-ENV-U3-R-HERV-W) est vraisemblablement très courte, car aucun ARN de 10 Kb n'est détecté en Northern Blot. Par analyse et comparaison de séquences, les sites potentiels donneurs (DS1 et DS2) et accepteurs (AS1 à AS3) d'épissage ont été définis et décrits dans la Figure 2.

Exemple 6**Transcription dans des tissus sains**

Différents tissus humains sains ont été testés par
5 une technique de Northern Blot (Human Multiple Tissue
Northern Blot, Clontech cat# 7760-1), à l'aide des sondes
Ppol-MSRV (SEQ ID NO: 29), Pgag-LB19 (SEQ ID NO: 30),
Penv-C15 (SEQ ID NO: 31), Ppro-E (SEQ ID NO: 32), P5'-gag-
cl.6A2 et P5'-env-cl.24.4, marquées comme décrit dans
10 l'exemple 1. Les expériences ont été réalisées en suivant
les recommandations des fabricants, et les
autoradiographies ont été exposées 5 jours. L'analyse des
résultats révèle des produits de transcription uniquement
dans le placenta, et dans aucun des autres tissus humains
15 testés (coeur, cerveau, poumon, foie, muscle squelettique,
rein et pancréas).

Par une technique de Dot Blot ARN (Clontech :
Human RNA Master Blot Cat# 7770-1), et en utilisant le
protocole expérimental préconisé par le fabricant, une
20 quarantaine d'autres tissus, dont des tissus foetaux, ont
été testés : seul le placenta donne une réponse spécifique
après hybridation avec les sondes Pgag-LB19
(SEQ ID NO: 30) et Penv-C15 (SEQ ID NO: 31).

On constate qu'un signal est observé dans le rein
25 en Dot-Blot ARN, ce qui est infirmé par l'analyse en
Northern Blot.

Exemple 7

30 **Identification d'un ARNm codant pour une enveloppe
et les moyens de le détecter spécifiquement**

Le criblage d'une banque d'ADNc placentaire à
l'aide d'une sonde définie dans la région 5' non traduite
35 a permis d'isoler un ADNc défini par une région 5' non
traduite (5' NTR), une jonction d'épissage, une séquence

codante, une région 3' non traduite (3' NTR) et une queue polyadénylée, cl.PH74 (SEQ ID NO: 7). Ce clone correspond à un ARN épissé codant pour une enveloppe. Par comparaison de séquences entre ce cDNA et le modèle de HERV-W endogène
5 proposé selon Figure 2, on identifie une jonction d'épissage sur l'ARNm, jonction d'épissage mettant en continuité la région 5' NTR et le gène env, conduisant à l'élaboration d'un ARN sous génomique épissé codant pour le gène d'enveloppe. Ces informations ont permis de
10 définir un oligonucléotide spécifique de cet ARNm, en choisissant une localisation située sur le site d'épissage (Oligo 5307, selon SEQ ID NO: 24).

La mise en évidence de cette région de jonction permet d'établir un procédé de discrimination entre ARN et
15 ADN rétroviral endogène, en utilisant dans une PCR un oligonucléotide défini sur cette région de jonction, notamment un oligonucléotide choisi dans le gène env (Oligo 4986, selon SEQ ID NO: 25).

Les PCR sont réalisées dans les conditions
20 suivantes :

Oligonucléotides à la concentration de
0,33 microMolaire

Tampon TAQ polymérase Boehringer 1X
0,5 unité de TAQ polymérase Boehringer
25 Mélange de dNTP à 0,25 mM chacun
0,5 mg d'ADN humain
Volume final 100 µl

Sur 10 ADN différents testés, ce type de PCR n'a pas permis d'obtenir de produits d'amplification. Par
30 contre sur ADNc issu d'ARN placentaire ou de cellules exprimant HERV-W, cette PCR donne un produit d'amplification. Ce résultat confirme donc la nature spécifiquement ARN de ce fragment sous-génomique.

Exemple 8**Identification de séquences codantes, contenues dans un ARNm spécifique**

5 La stratégie d'épissage décrite dans l'exemple 5 est compatible avec la présence de trois trames de lecture ORF1 (SEQ ID NO: 33), ORF2 (SEQ ID NO: 34) et ORF3 (SEQ ID NO: 35) (cf Figure 6).

10 Le criblage d'une banque d'ADNc placentaire a permis d'isoler un ADNc (SEQ ID NO: 7, cl.PH74) défini par une région 5' non traduite (5' NTR), une jonction d'épissage, une séquence codante, une région 3' non traduite (3' NTR) et une queue polyadénylée. La séquence codante est de 538 acides aminés (SEQ ID NO: 33). Les
15 analyses effectuées sur banques de données permettent de mettre en évidence des caractéristiques d'une enveloppe rétrovirale complète. : début de traduction d'une polyprotéine d'enveloppe, d'un peptide leader fortement hydrophobe d'environ 21 acides aminés, d'une protéine de
20 surface SU, d'une protéine transmembranaire TM. Ces deux entités protéiques présentent différents sites potentiels de glycosylation. Au sein de la protéine TM, on identifie une région immunosuppressive.

22 pb et 95 pb en amont du site accepteur
25 d'épissage, on a trouvé respectivement deux codons d'initiation susceptibles de diriger la synthèse de 52 AA (ORF2, SEQ ID NO: 34) et de 48 AA (ORF3, SEQ ID NO: 35). ORF2 consiste en une partie de l'extrémité carboxy-terminale de env et ORF3 correspond à une traduction
30 différente mais chevauchante.

Aucune homologie significative n'a été retrouvée par interrogation "blast". Cependant une interrogation LFASTA dans une sous-banque de donnée limitée aux Rétroviridae, ORF2 et ORF3 ont montré un pourcentage
35 d'identité de 35 % avec, respectivement, Rex du virus T-

lymphotrope humain et primate, et avec Tat du virus simien de l'immunodéficience.

5

Exemple 9**Complexité de la famille HERV-W**

Le nombre de copies présentes dans le génome humain de chacune des séquences est évalué par une
10 technique de Dot Blot, à l'aide des sondes Pgag-LB19 (SEQ ID NO: 30), Ppro-E (SEQ ID NO: 32) et Penv-C15 (SEQ ID NO: 31).

Chacune des sondes est dénaturée et déposée sur une membrane Hybond N+ à raison de 2,5, 5, 10, 25, 50,
15 100 pg par dépôt. 0,5 mg d'ADN humain sont également déposés sur la même membrane. Les membranes sont séchées 2 heures sous vide à 80°C. Les membranes sont ensuite hybridées avec la sonde déposée. Les techniques de marquage des sondes, d'hybridation et de lavage des
20 membranes sont les mêmes que pour le Southern Blot. Après autoradiographie des membranes, on constate des niveaux d'intensité de signal proportionnels aux dépôts sur membrane. Après découpage des zones d'hybridation, un comptage en scintillation est réalisé. Par comparaison
25 entre la gamme de dilution de la sonde déposée sur membrane et le résultat obtenu avec l'ADN humain, on peut évaluer le nombre de copie par génome haploïde de chacune des régions couvertes par les sondes :

- le nombre de gag endogène est évalué de 56 à 112
30 copies (76)
- le nombre de protéase endogène est évalué de 166 à 334 copies (260)
- le nombre de env endogène est évalué inférieur à 52 copies (13).

35

Le criblage de 10^6 clones d'une banque d'ADN placentaire humain (Clontech cat# H15014b) a permis de

dénombrer 144 clones reconnus par la sonde Pgag-LB19, et 64 clones reconnus par la sonde Penv-C15. 13 clones hybridés conjointement par les sondes Penv-C15 et Pgag-LB19 ont été isolés, confirmant la présence de
5 plusieurs copies d'un génome possédant à la fois gag et env, sans considération de fonctionnalité.

Le matériel nucléique, les séquences
10 nucléotidiques, et les peptides ou protéines éventuellement exprimées par lesdits matériels et séquences, peuvent être utilisés pour détecter, prévoir, traiter et suivre toute maladie auto-immune, et les pathologies qui lui sont associées, ainsi que des cas de
15 grossesse pathologique ou d'insuccès de grossesse.

En effet, les données objectives et expérimentales permettent de relier rétrovirus et maladies auto-immunes et rétrovirus et perturbations de la grossesse :

(1) des mécanismes communs sont mis en oeuvre dans
20 les pathologies rétrovirales et dans des maladies auto-immunes (présence d'auto-anticorps, de complexes immuns, infiltration cellulaire de certains tissus, troubles neurologiques).

(2) des désordres pathologiques comparables à
25 certaines maladies auto-immunes apparaissent lors des infections par les rétrovirus HIV et HTLV (syndrome de Sjögren, lupus érythémateux disséminé, arthrite rhumatoïde...).

(3) une activité transcriptase inverse a été
30 détectée et des particules de type rétroviral ont été observées dans les surnageants de cultures cellulaires de patients atteints de sclérose en plaques (Perron et coll, Res. Virol. 1989; 140: 551-561 / Lancet 1991; 337: 862-863 / Res. Virol. 1992; 143: 337-350) ou de polyarthrite
35 rhumatoïde.

(4) des pathologies animales inflammatoires chroniques ou auto-immunes sont liées aux rétrovirus endogènes; certaines d'entre elles sont utilisées comme modèles animaux de maladies humaines (diabète insulino-dépendant, lupus érythémateux disséminé).

5 (5) des taux significatifs d'anticorps anti-rétrovirus endogènes ont été décrits dans le cadre de maladies auto-immunes, systémiques ou inflammatoires; d'autres données dans ce sens ont été communiquées par
10 plusieurs auteurs au IVème meeting européen sur les rétrovirus endogènes (Uppsala, octobre 1996). D'après Venables (communiqués du IVème meeting européen sur les rétrovirus endogènes, Uppsala, octobre 1996), on retrouve un taux d'anticorps anti-HERV-H significativement élevé
15 pendant la grossesse mais aussi dans le cadre de divers désordres auto-immuns tels que le syndrome de Sjögren, le lupus érythémateux disséminé ou la polyarthrite rhumatoïde, sans toutefois qu'une preuve de son implication directe puisse être apportée à ce jour.

20 L'implication des rétrovirus dans le phénomène d'auto-immunité reste compatible avec le caractère multifactoriel des maladies auto-immunes, systémiques ou inflammatoires qui confrontent des facteurs génétiques, hormonaux, environnementaux et infectieux.

25 Les particules observées dans les surnageants de cultures cellulaires de patients atteints de sclérose en plaques (Perron et coll, Res. Virol. 1989; 140: 551-561 / Lancet 1991; 337: 862-863 / Res. Virol. 1992; 143: 337-350) ou de polyarthrite rhumatoïde (données non publiées)
30 peuvent résulter de l'expression: (i) d'un rétrovirus endogène compétent pour la réplication, (ii) de plusieurs rétrovirus endogènes défectifs coopérant par un phénomène de transcomplémentation ou (iii) d'un rétrovirus exogène.

Toutes ces observations permettent d'utiliser et
35 considérer les matériels biologiques précédemment décrits,

comme marqueur d'une maladie auto-immune ou de perturbations de la grossesse.

En particulier, les techniques de marquage suivantes sont considérées :

- 5 - balayage du génome humain avec des sondes d'hybridation à forte stringence, dérivées du matériel nucléique précédemment décrit,
- amplification directe d'ADN génomique par PCR, en utilisant des amorces spécifiques pour la région
10 considérée
- analyse des régions flanquantes de gènes cellulaires étrangers.

REVENDEICATIONS

1/ Matériel nucléique de type génomique rétroviral, à l'état isolé ou purifié, au moins partiellement fonctionnel ou non fonctionnel, dont le
5 génome comprend une séquence nucléotidique de référence choisie dans le groupe incluant les séquences SEQ ID NOS: 1 à 15, leurs séquences complémentaires, et leurs séquences équivalentes, notamment les séquences
10 nucléotidiques présentant, pour toute suite de 100 monomères contigus, au moins 70% et préférentiellement au moins 90% d'homologie avec respectivement lesdites séquences SEQ ID NOS: 1 à 15.

2/ Matériel nucléique de type génomique rétroviral, à l'état isolé ou purifié, au moins
15 partiellement fonctionnel ou non fonctionnel, dont le génome comprend une séquence nucléotidique de référence, codant pour tout polypeptide présentant, pour toute suite contigüe d'au moins 30 acides aminés, au moins 80%, et de
20 préférence au moins 90% d'homologie avec une séquence peptidique susceptible d'être codée par au moins une partie fonctionnelle de la séquence nucléotidique de référence selon la revendication 1.

3/ Matériel nucléique de type génomique rétroviral selon l'une quelconque des revendications 1 et 2,
25 comprenant un fragment nucléique inséré entre deux séquences correspondant respectivement à la région LTR et au gène gag de la structure génomique rétrovirale, notamment un fragment nucléique constitué par ou comprenant la séquence SEQ ID NO: 12.

30 4/ Matériel nucléique de type rétroviral sous-génomique, constitué par une séquence nucléotidique identique à SEQ ID NO: 11, avec au moins une délétion, telle qu'une séquence choisie parmi SEQ ID NOS: 7 à 9.

5/ Matériel nucléique selon l'une quelconque des
35 revendications 1 et 4, comprenant au moins une séquence

nucléotidique fonctionnelle codant pour au moins une protéine rétrovirale.

6/ Matériel nucléique selon l'une quelconque des revendications 1 et 4, comprenant au moins une séquence
5 nucléotidique de régulation.

7/ Fragment nucléotidique d'au moins 100 bases, comprenant une séquence nucléotidique choisie dans le groupe comprenant :

a) toutes les séquences nucléotidiques, partielles
10 et totales d'un matériel nucléique selon l'une quelconque des revendications 1 à 6

b) toutes les séquences nucléotidiques, partielles et totales d'un clone choisi dans le groupe incluant les clones :

- 15 - cl.6A2 (SEQ ID NO: 1)
- cl.6A1 (SEQ ID NO: 2)
- cl.7A16 (SEQ ID NO: 3)
- cl.Pi22 (SEQ ID NO: 4)
- cl.24.4 (SEQ ID NO: 5)
- 20 - cl.C4C5 (SEQ ID NO: 6)
- cl.PH74 (SEQ ID NO: 7)
- cl.PH7 (SEQ ID NO: 8)
- cl.Pi5T (SEQ ID NO: 9)
- cl.44.4 (SEQ ID NO: 10)
- 25 - HERV-W (SEQ ID NO: 11)
- cl.6A5 (SEQ ID NO: 12)
- cl.7A20 (SEQ ID NO: 13)
- cl.7A21 (SEQ ID NO: 14)
- LTR (SEQ ID NO: 15)

30 c) les séquences respectivement complémentaires aux séquences selon a) et b)

 d) les séquences respectivement équivalentes aux séquences selon a) à c), notamment les séquences nucléotidiques présentant, pour toute suite de 100
35 monomères contigus, au moins 50%, et de préférence au

moins 70%, par exemple au moins 90% d'homologie avec les séquences a) à c).

8/ Sonde nucléique de détection d'un matériel nucléique, inséré ou non dans un acide nucléique, caractérisée en ce qu'elle est susceptible de s'hybrider spécifiquement sur un matériel nucléique, selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, ou un fragment nucléique selon la revendication 7.

9/ Sonde selon la revendication 8, caractérisée en ce qu'elle comprend un marqueur.

10/ Amorce nucléique pour l'amplification par polymérisation d'un ARN ou d'un ADN, caractérisée en ce qu'elle comprend une séquence nucléotidique susceptible de s'hybrider spécifiquement sur un matériel nucléique selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, ou un fragment nucléique selon la revendication 7.

11/ Sonde nucléique ou amorce nucléique caractérisée en ce qu'elle est constituée par une séquence nucléotidique choisie dans le groupe incluant SEQ ID NOS: 16 à 28.

12/ ARN ou ADN, et notamment vecteur de répllication, comprenant un fragment nucléotidique selon la revendication 7.

13/ Peptide codé par tout cadre de lecture ouvert appartenant à un fragment nucléotidique selon la revendication 7, notamment polypeptide, par exemple oligopeptide formant un déterminant antigénique reconnu par des séra de patients affectés par une maladie auto-immune, ou une pathologie qui lui est associée, ou par des patientes ayant une grossesse pathologique ou un insuccès de grossesse.

14/ Peptide selon la revendication 13, caractérisé en ce qu'il est codé par un fragment nucléotidique comprenant un cadre de lecture ouvert codant pour une ou des protéines ENV rétrovirales.

15/ Utilisation d'un matériel nucléique selon les revendications 1 à 6, ou d'un fragment nucléotidique selon la revendication 7, ou d'un peptide selon la revendication 13 ou 14, comme marqueur moléculaire d'une maladie auto-immune ou d'une pathologie qui lui est associée, ou d'une grossesse pathologique ou d'un insuccès de grossesse.

16/ Utilisation d'un matériel nucléique selon les revendications 1 à 6, ou d'un fragment nucléotidique selon la revendication 7, comme marqueur chromosomique d'une susceptibilité à une maladie auto-immune ou d'une pathologie qui lui est associée, ou d'un risque d'une grossesse pathologique ou d'un insuccès de grossesse.

17/ Utilisation d'un matériel nucléique selon les revendications 1 à 6, ou d'un fragment nucléotidique selon la revendication 7, comme marqueur de proximité d'un gène de susceptibilité à une maladie auto-immune ou à une pathologie qui lui est associée, ou à un risque d'une grossesse pathologique ou d'un insuccès de grossesse.

18/ Procédé de marquage moléculaire d'une maladie auto-immune ou d'une pathologie qui lui est associée, d'une grossesse pathologique ou d'un insuccès de grossesse, caractérisé en ce qu'on identifie et/ou quantifie dans tout matériel biologique corporel, notamment fluide corporel, tout fragment nucléotidique selon la revendication 7, soit sous forme d'ARN, soit sous forme d'ADN.

19/ Procédé selon la revendication 18, caractérisé en ce qu'on détecte dans ledit matériel biologique corporel, des cellules exprimant le fragment nucléotidique selon la revendication.

20/ Composition diagnostique ou thérapeutique comprenant un matériel nucléique selon les revendications 1 à 6, ou un fragment nucléotidique selon la revendication 7, ou un peptide selon la revendication 13 ou 14.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

FIG 1

sonde pol-MSRV (678 bp)

cl.6A1 (2938 bp)

cl.6A2 (1321 bp)

cl.7A16 (1422 bp)

cl.Pi5T (3351 bp)

cl.Pi22 (2006 bp)

cl.44.4 (2372 bp)

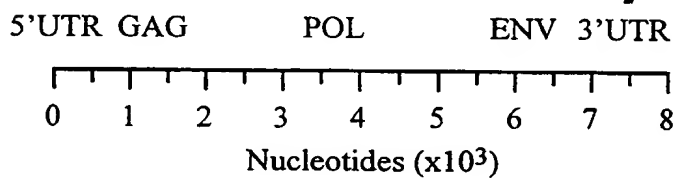
cl.24.4 (1948 bp)

cl.PH74 (2764 bp)

cl.PH7 (666 bp)

ARN
génomique
reconstruit

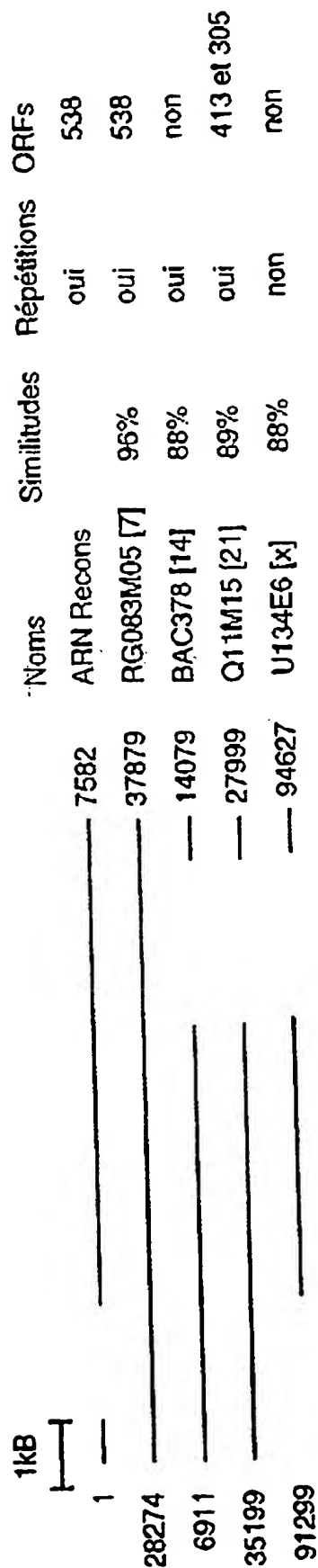
(7582 nt)



THIS PAGE BLANK (USPTO)

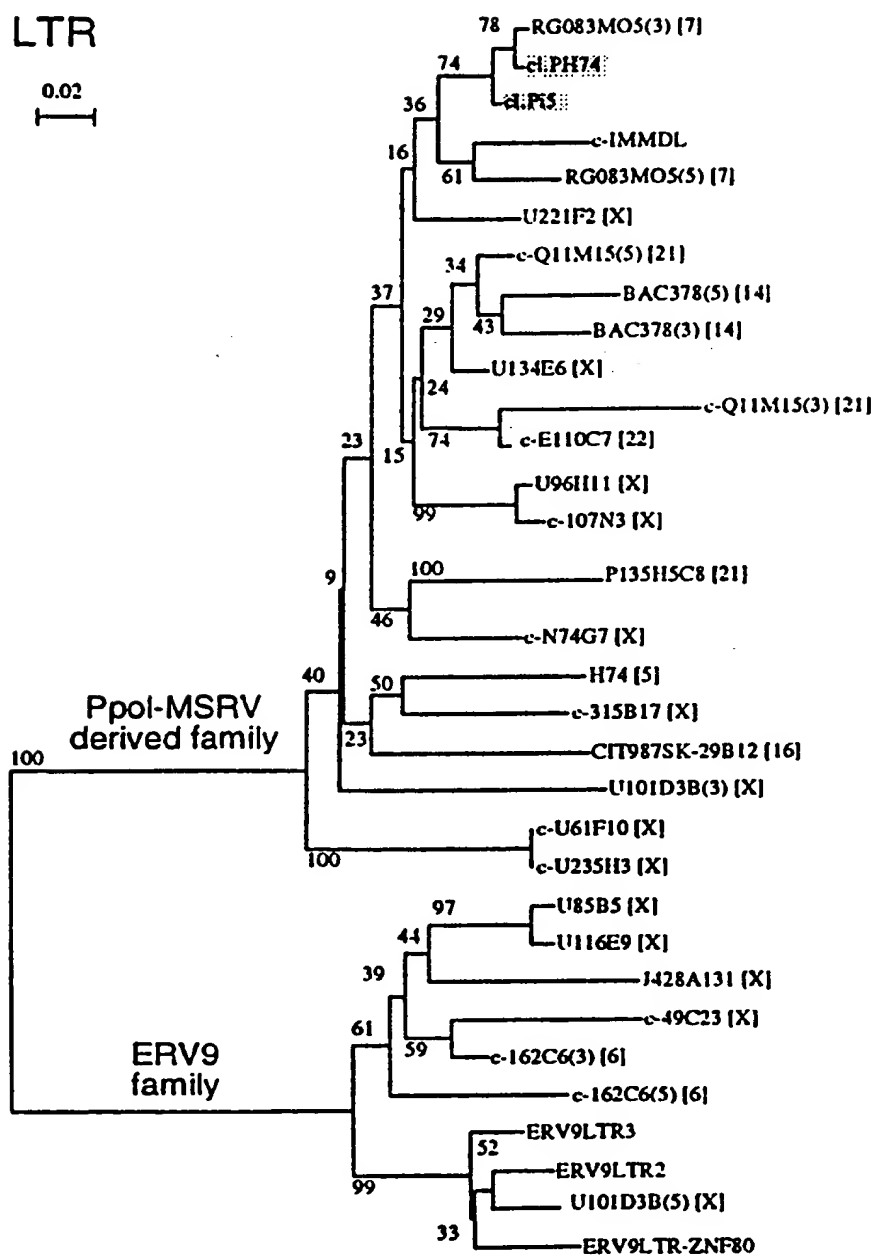
THIS PAGE BLANK (USPTO)

FIG 3



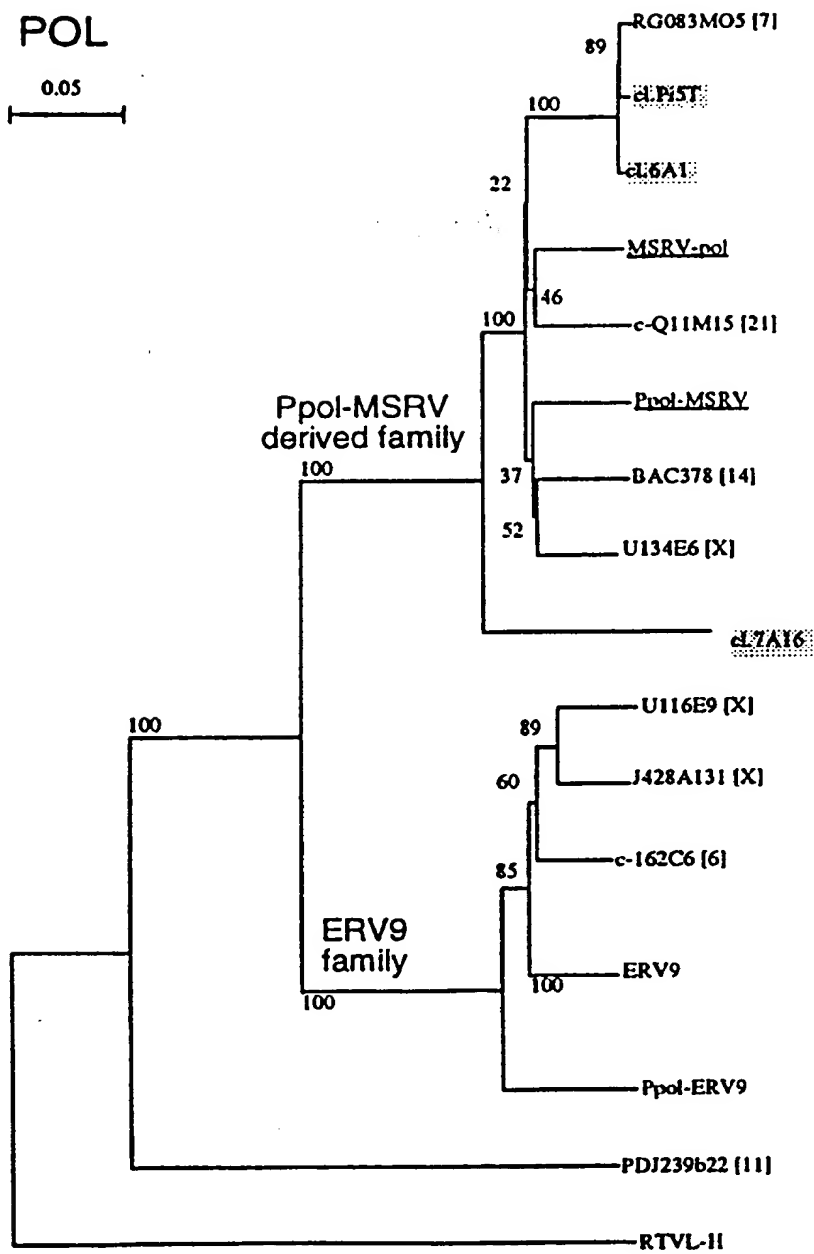
THIS PAGE BLANK (USPTO)

FIG 4A



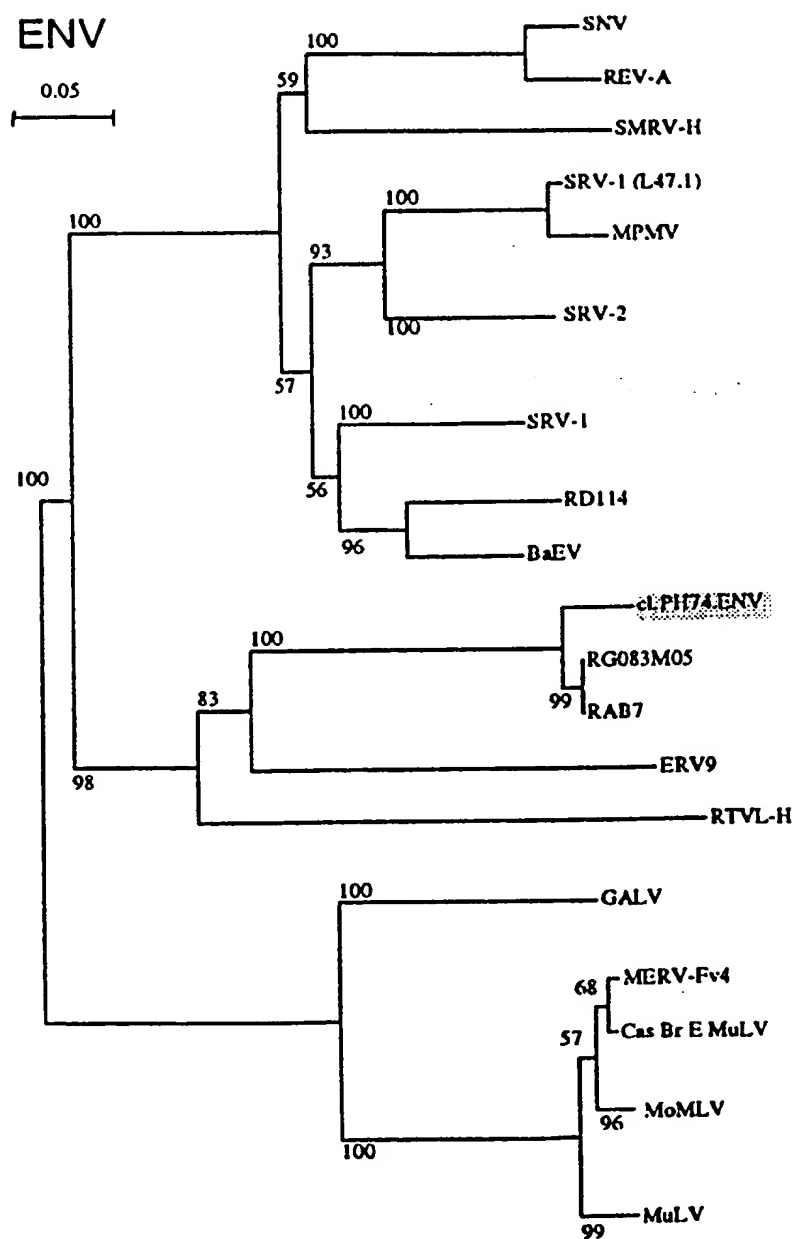
THIS PAGE BLANK (USPTO)

FIG 4 B



THIS PAGE BLANK (USPTO)

FIG 4C



THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

ORF1: ENV (538 AA) FIG 6

```

<--- L --->--- SU
MGLPYHIFLCSVLSPCFTLTAPPPCRCMTSSSPHPEFLWRMQRPGNIDAPSYRSLSKGTP 60
A FT V S YQ C

TFTAHTHMPRNCYHSATLCMHANTHYWTGKMINPSCP GGLGVTVCWTFYFTQTGMSDGGGV 120

QDQAREKHVKEVISQLTG VHGTS SPYKGLDLSKLHETLRTHTRLVSLFN TLTGLHEVSA 180
R

QNPTNCWICLPLNFRPYVSI PVPEQWNNFSTEINTTSVLVGPLVSNVEITHTSNLTCVKF 240
L

SNTTYTTNSQCIRWVTPPTQIVCLPSGIFFVCGTSAYRCLNGSSESMCFLSFLVPPMAIY 300
T

--->--- TM
TEQDLYSYVISKPRNKRPVLPFVIGAGVLGALGTGIGGITTSTQFYKLSQELNGDMER 360

VADSLVTLQDQLNSLA AVVLQNRALDLLTAERGGTCLFLGEECCYV VNO SGIVTEKVEE 420
R S K

IPDRIQRIAEELRNTGPWGLLSRWMPWILPFLGPLAAIILL LLLFGPCIFD L LVNFVSSRI 480
R R Q N

EAVKLQMEPKMQSKTKIYRRPLDRPASPRSDVNDIKGTPPEEISAAQPLL RPNSAGSS 538

```

ORF2 (52AA)

MEPKMQSKTKIYRRPLDRPVSPRSDVNDIKGTPPEEISAAQPLL RPNSAGSS -

Alignement ORF2 et Rex PLLV-L

```

ORF2          KIY-RRPLDRPASPRSDVNDIKGTPPEEISAAQPLL RP
++Y      LD P SP ++      P S QPLL RP
Rex PTLV-L (B53482) RLYNTLSLDSPPSPPKELPA-----PSRFSP PQPLL RP

```

ORF3 (48AA)

MLMTSKAPLLRKSQ LHNLYYAPIQQEAVRAVVGQPPQ QHLGFPVEMGD

Alignement ORF3 et Tat SIV-AGM

```

ORF3          MTSKAPLLRKSQ LHNLYYAPIQQEAVRAVVGQPPQ
+T AP R+ ++ +L AP+Q +++ G+ Q
Tat SIV-AGM(p05913) VTYHAPRTRRKKIRSLNLAPLQHSISTKWGRDGO

```

THIS PAGE BLANK (USPTO)

LISTAGE DE SEQUENCES

(1) INFORMATIONS GENERALES:

5 (i) DEPOSANT:

- (A) NOM: BIO MERIEUX
- (B) RUE: CHEMIN DE L'ORME
- (C) VILLE: MARCY L'ETOILE
- (E) PAYS: FRANCE
- 10 (F) CODE POSTAL: 69280

(ii) TITRE DE L' INVENTION: MATERIEL NUCLEIQUE DE TYPE GENOMIQUE
RETROVIRAL ENDOGENE, ASSOCIE A UNE MALADIE AUTO-IMMUNE ET/OU A DES
PERTURBATIONS DE LA GROSSESSE ; UTILISATION EN TANT QUE MARQUEUR

15

(iii) NOMBRE DE SEQUENCES: 35

(iv) FORME DECHIFFRABLE PAR ORDINATEUR:

- (A) TYPE DE SUPPORT: Floppy disk
- 20 (B) ORDINATEUR: IBM PC compatible
- (C) SYSTEME D' EXPLOITATION: PC-DOS/MS-DOS
- (D) LOGICIEL: PatentIn Release #1.0, Version #1.30 (OEB)

25 (2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 1:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 1321 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- 30 (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ARNm (en ADN)

35 (iii) HYPOTHETIQUE: NON

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 1:

5 CAACAATCGG GATATAAACC CAGGCATTCG AGCTGGCAAC AGCAGCCCCC CTTTGGGTCC 60
CTTCCCTTTG TATGGGAGCT GTTTTCATGC TATTTCACTC TATTAAATCT TGCAACTGCA 120
CTCTTCTGGT CCATGTTTCT TACGGCTCGA GCTGAGCTTT TGCTCACCGT CCACCACTGC 180
10 TGTTTGCCAC CACCGCAGAC CTGCCGCTGA CTCCCATCCC TCTGGATCCT GCAGGGTGTC 240
CGCTGTGCTC CTGATCCAGC GAAGCGCCCA TTGCCGCTCC CAATTGGGCT AAAGGCTTGC 300
CATTGTTTCT GCACGGCTAA GTGCCTGGGT TTGTTCTAAT TGAGCTGAAC ACTAGTCACT 360
15 GGGTTCCATG GTTCTCTTCT GTGACCCACG GCTTCTAATA GAACTATAAC ACTTACCACA 420
TGGCCCAAGA TTCCATTCCT TGGAATCCGT GAGGCCAAGA ACTCCAGGTC AGAGAATACG 480
20 AAGCTTGCCA CCATCTTGGA AGCGGCCTGC TACCATCTTG GAAGTGGTTC ACCACCATCT 540
TGGGAGCTCT GTGAGCAAGG ACCCCCCGGT AACATTTTGG CAACCACGAA CGGACATCCA 600
AAGTGATGGG AAACGTTCCC CGCAAGACAA AAACGCCCCCT AAGACGTATT CTGGAAAATT 660
25 GGAACAATT TGACCCTCAG AACTAAGAA AGAAACGACT TATATTCTTC TGCAGTGCCG 720
CCTGGCACTC CTGAGGGAAG TATAAATTAT AACACCATCT TACAGCTAGA CCTCTTTTGT 780
30 AGAAAAGGCA AATGGAGTGA AGTGCCATAA GTACAAACTT TCTTTTCATT AAGAGACAAC 840
TCACAATTAT GTAAAAAGTG TGATTTATGC CCTACAGGAA GCCTTCAGAG TCTACCTCCC 900
TATCCCAGCA TCCCCGACTC CTTCCCCACT TAATAAGGAC CCCCCTTCAA CCCAAATGGT 960
35 CCAAAAGGAG ATAGACAAA GGGTAAACAG TGAACCAAAG AGTGCCAATA TTCCCCAATT 1020

THIS PAGE BLANK (USPTO)

ATGACCCCTC CAAGCAGTGG GAGGAAGAGA ATTGGGCCCA GCCAGAGTGC ATGTGCCTTT 1080
TTCTCTCCCA GACTTAAAGC AAATAAAAAC AGACTTAGGT AAATTCTCAG ATAACCCTGA 1140
5 TGGCTATATT GGTGTTTTAC AAGGGTTAGG ACAATTCTTT GATCTGACAT GGAGAGATAT 1200
ATATGTCACT GCTAAATCAG AACTAACCC CAAATGAGAG AAGTGCCACC ATAAGTGCAG 1260
10 CCTGAGAGTT TGGCGATCTC TGGTATCTCA GTCAGGTCAA TGATAGGATG ACAACAGAGG 1320
A 1321

15 (2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 2:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 2938 paires de bases
(B) TYPE: nucléotide
20 (C) NOMBRE DE BRINS: simple
(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ARNm (en ADN)

25 (iii) HYPOTHETIQUE: NON

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 2:

CAACGACGGA CATCCAAAGT GATGGGAAAC GTTCCCCGCA AGACAAAAAC GCCCCTAAGA 60
30 CGTATTCTGG AGAATTGGGA CCAATTTGAC CCTCAGACAC TAAGAAAGAA ACGACTTATA 120
TTCTTCTGCA GTGCCGCCTG GCACTCCTGA GGGAAGTATA AATTATAACA CCATCTTACA 180
35 GCTAGACTTC TTTTGTAGAA AAGGCAAATG GAGTGAAGTG CCATAAGTAC AAACCTTCTT 240

THIS PAGE BLANK (USPTO)

TTCATTAAGA GACAACAC AATTATGTAA AAAGTGTGAT TTATGCCCTA CAGGAAGCCT 300

TCAGAGTCTA CCTCCCTATC CCAGCATCCC CGACTCCTTC CCCAACTAAT AAGGACCCCC 360

5 CTTCAACCCA AATGGTCCAA AAGGAGATAG ACAAAGGGT AAACAGTGAA CCAAAGAGTG 420

CCAATATTCC CCAATTATGA CCCCTCCCAA GCAGTGGGAG GAAGAGATTC GGCCCAGCCA 480

GAGTGCATGT GCTTTTTCTT CTCCCAGACT TAAAGCAAAT AAAACAGAC TTAGGTAAAT 540

10 TCTCAGATAA TCCTGATGGC TATATTGATG TTTTACAAGG GTTAGGACAA TTCTTTGATC 600

TGACATGGAG AGATATAATG TCACTGCTAA ATCAGACACT AACCCEAAAT GAGAGAAGTG 660

15 CCACCATAAC TGCAGCCTGA GAGTTTGGCG ATCTCTGGTA TCTCAGTCAG GTCAATGATA 720

GGATGACAAC AGAGGAAAGA GATGATCCCC ACAGCCAGCA AGCAGTCCC AGTCTASACC 780

CTCATTGGGG ACACAGAAAT CAGTAACATG GGAGATTGGT GCTGCAGACA TTTGCTAACT 840

20 TGTGTGCTAC AAGGACTAAG GAAACTACG AAGAAAATCT ACGAATTACT CAATGATGTC 900

CACCATAACA CAGGGGAAGG GAAGAAAATC CTAATGCCTT TCTGGAGAGA CTAAGGGAGG 960

25 CATTGAGGAA GCGTGCCTCT CTGTCACCTG ACTCTTCTGA AGGCCAACTA ATCTTAAAGC 1020

GTAAGTTTAT CACTCAGTCA GCTGCAGACA TTAGAAAAA CTTCAAAGT CTGCCGTAGG 1080

CCCGGAGCAA AACTTAGAAA CCCTATTGAA CTTGGCAACY TCGGTTTTTT ATAATAGAGA 1140

30 TCAGGAGGAG CAGGCGGAAC AGGACAAACG GGATTAAAA AAAGGCCACC GCTTTAGTCA 1200

TGACCCTCAG GCAAGTGGAC TTTGGAGGCT CTGGAAAAGG GAAAAGCTGG GCAAATTGAA 1260

35 TGCCTAATAG GGCTTGCTTC CAGTGC GGTC TACAAGGACA CTTTAAAAA GATTGTCCAA 1320

THIS PAGE BLANK (USPTO)

GTAGAAGTAA GCCGCCCTT CGTCCATGCC CCTTATTTCA AGGGAATCAC TGGAAGGCCC 1380
ACTGCCCCAG GGGACAAAGG TCTTTTGAGT CAGAAGCCAC TAACCAGATG ATCCAGCAGC 1440
5 AGGACTGAGG GTGCCTGGGG CAAGCGCCAT CCCATGCCAT CACCCTCACA GAGCCCTGGG 1500
TATGCTTGAC CATTGAGGGC CAGGAAGGTT GTCTCCTGGA CACTGGTGCG GTCTTCTTAG 1560
TCTTACTCTT CTGTCCCGGA CAACTGTCCT CCAGATCTGT CACTATCTGA GGGGGTCCTA 1620
10 AGACGGGCAG TCACTAGATA CTTCTCCAG CCACTAAGTT ATGACTGGGG AGCTTTATTC 1680
TTTTACATG CTTTTCTAAT TATGCTTGAA AGCCCCACTA CCTTGTTAGG GAGAGACATT 1740
15 CTAGCAAAAG CAGGGGCCAT TATACACCTG AACATAGGAG AAGGAACACC CGTTTGTTGT 1800
CCCCTGCTTG AGGAAGGAAT TAATCCTGAA GTCTGGGCAA CAGAAGGACA ATATGGACGA 1860
GCAAAGAATG CCCGTCCTGT TCAAGTTAAA CTAAAGGATT CCACTTCCTT TCCCTACCAA 1920
20 AGGCAGTACC CCCTCAGACC CAAGGCCCAA CAAGGATTCC AAAAGATTGT TAAGGACTTA 1980
AAAGCCCAAG GCTTAGTAAA ACCATGCATA ACTCCCTGCA GTAATTCCGT AGTGGATTGA 2040
25 GGAGGCACAG AAACCCAGTG GACAGTGGAG GGTTAGTGCA AGATCTCAGG ATTATCAATG 2100
GAGGCCGTTG TCCTTTTATA CCCAGCTGTA CCTAGCCCTT ATACTGTGCT TTCCCAAATA 2160
CCAGAGGAAG CAGAGTGGTT TACACTCCTG GACCTTAAGG ATGCCTTCTT CTGCATCCCT 2220
30 GTACATCCTG ACTCTCAATT CTTGTTTGCC TTTGAAGATA CTTCAAACCC AACATCTCAA 2280
CTCACCTGGA CTGTTTTACC CCAAGGGTTC AGGGATAGCC CCCATCTATT TGGCCAGGCA 2340
35 TTAGCCCAAG ACTTGAGCCA ATCCTCATAC CTGGACACTT GTCCTTCGGT AGGTGGATGA 2400

THIS PAGE BLANK (USPTO)

TTTACTTTTG GCCGCCCAT T CAGAAACCTT GTGCCATCAA GCCACCCAAG CGCTCTTCAA 2460

TTTCCTCGCT ACCTGTGGCT ACATGGTTTC CAAACCAAAG GCTCAACTCT GCTCACAGCA 2520

5 GGTACTTAG GGCTAAAATT ATCCAAAGGC ACCAGGGCCC TCACTGAGGA ACACATCCAG 2580

CCTATACTGG CTTATCCTCA TCCCAAACC CTAAAGCAAC TAAGGGGATT CCTTGGCGTA 2640

ATAGGTTTCT GCCGAAAATG GATTCCCAGG TTTGGCGAAA TAGCCAGGTC ATTAAATACA 2700

10 CTAATTAAGG AACTCAGAA AGCCAATACC CATTTAGTAA GATGGACAAC TGAAGTAGAA 2760

GTGGCTTTCC AGGCCCTAAC CCAAGCCCCA GTGTTAAGTT TGCCAACAGG GCAAGACTTT 2820

15 TCTTCATATG TCACAGAAAA AACAGGAATA GCTCTAGGAG TCCTTACACA GATCCGAGGG 2880

ATGAGCTTGC AACCTGTGGC GTACCTGACT AAGGAAATTG ATGTAGTGGC AAAGGGTT 2938

20 (2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 3:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 1422 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

25 (C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ARNm (en ADN)

30 (iii) HYPOTHETIQUE: NON

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 3:

TCAGGGATAG CCCCCATCTA TTTGGCCAGG CATTAGCCCA AGACTTGAGT CAGTTATCAT 60

35 ACCTGGACAC TCTTGTCTT CAGTATGTGG ATGATTACT TTTAGCTGCC TGTTTCAGAAA 120

THIS PAGE BLANK (USPTO)

5
10
15
20
25
30
35

CCTTGTGCCA TCAAGCCACC CAAGCACTCT TAAATTTCTT CGCCACCTGT GGCTACAAGG 180
TTTCCAAAGA GAAGCTCAGC TCTGCTCACA GCAGGTTAAA TACTTAGGAC TAAGATTATC 240
CAAAGGCACC AAGGCCCTCA GTGAGGAATG TATCCAGCCT ATACTGGCTT ATCCTCATCT 300
CAAACCCCTA AAGCAACTAA GAGAGTTCCT TGGCATAACA GGCTTCTGCC GAATATGGAT 360
TCCCCAGGTA TGGCAAAATA GCCAGGCCAT TATATACAGT AATTAAGGAA ACTCAGAAAG 420
CCAATACCCA TTTAATAAGA TGGATACCTG AAGCCAAAGT GGCTTTCCAG GCCCCTAAAG 480
AAGGCCTTAA ACCCAAGTCC CAGTGTTAAG CTTGCCAACG GGGCAAGACT TTTCTTTATA 540
CATCACAGAA AAAAACAGAA ACAGCTCTGG GAGTCCTTAC ACAGGTCCAA GGGACGAGCT 600
TGCAACCCAT GGCATACCTG AGTAAGGAAA CTGATGTAGT GGCAAAGGGT TGGCTTCATT 660
GTTTATGGGT AGTGGTGGCA GTAGCAGTTG TAGTATCTGA AGCAGTTAAA ATAATACAGG 720
GGAGAGATCT TACTGTGTGG ACATCTCATG AGGTGAACAG CATACTCACT GCTAAAGGAG 780
ACTTGTGGCT GTCAGACAAC CGTTTACTTA AATATCAGGC TCTATTACTT GAAAGGCCAG 840
TGCTGCAACT GTGCACTTGT GCAACTCTTA ACCCAGTCNC ATTTCTTCCA GACAATGAAG 900
ATAGAATATA ACTGTCAACA AATAATTTCT CAAACCTATG CCACTCGAGG GGACCTTCTA 960
GAAGTTCCCT TGACTGATCC TGACCTTCAA CTTGTATACT GATGGAAGTT CCTTTGTAGA 1020
AAAAGGACTT CAAAAGCGGG GTATGCAGTG GTCAGTGATA ATGGAATATT TGAAAGTATC 1080
CCCTCACTCC AGGAACTAGT GCTTAGCTGG CAGAACTAAT AGCCTTCATT GGGGCACTAG 1140
AATTAGGAGA AGGAAAAAGG GTAAATATAT ATACAGACTC TGAGTATGCT CACCTAGTCN 1200

THIS PAGE BLANK (USPTO)

TCCATGCCCCA TGAGGCAATA TGCAGAGAAA GGAATTCCT AACTTCCGAG GGAACACCTA 1260

TCACACATCA GGAAGCCATT AGGAGATTAT TACTGGCAGT ACAGAAACCT AAAGAGGTGG 1320

AAGTCTTACA CTGCTGGGGT CATCAGAAAAG GAAAGAAAAG GGAAATAGAA GGAATTGCC 1380

AAGCAGATAT TGAAGCAAAA AGAGCTGCAA GGCAGGACCC TC 1422

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 4:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 2006 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ARNm (en ADN)

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 4:

ATGCAGTGGT CAGTGATAAT GGAATACTTG AAAGTAATCC CCTCACTCCA GGAAGTAGTG 60

CTCAGCTAGC AGAACTAATA GCCCTCACTT GGGCACTAGA ATTAGGAGAA GAAAAAAGGG 120

CAAATATATA TACAGACTCT AAATATGCTT ACCTAGTCCT CCATGCCCAT GCAGCAATAT 180

GGAAAGAAAAG GGAATTCCTA ACTTCTGAGA GAACACCTAT CAAACATCAG GAAGCCATTA 240

GGAAATTATT ATTGGCTGTA CAGAAACCTA AAGAGGTGGC AGTCTTACAC TGCCGGGGTC 300

ATCANAAAGG AAAGGAAAGG GAAAATACTT TTGCCTGCAA CTATCCAATG GAAATTACTT 360

THIS PAGE BLANK (USPTO)

AAAACCCTTC ATCAAACCTT TCACTTAGGC ATCGATAGCA CCCATCAAAT GGCCAAATCA 420

TTATTTACTG GACCAGGCCT TTTCAAACCT ATCAAGCAAA TATTCAGGGC CTGTGAATTG 480

5 TGCCAAAAAA ATAATCCCCT GCCTCATCGC CAAGCTCCTT CAGGAAAACA AAAAACAGGC 540

CATTACCCTG AAAAAAAGTG GCAACTGATT TTACCCACAA GCCCAAACCT CAGGGATTTC 600

AGTATCTACT AGTCTGGGTA AATACTTTCA CGGGTTGGGC AAAGGCCTTC CCCTGTAGGA 660

10 CAGAAAAGGC CCAAGAGGTA ATAAAGGCAC TAGTTCATGA AATAATTCCC AGATTCCGAC 720

TTCCCCGAGG CTTACAGAGT GACAATAGCC CTGCTTTCCA GGCCACAGTA ACCCAGGGAG 780

15 TATCCCAGGC GTTAGGTATA CGATATCACT TACTGCGC CTGAAGGCCA CAGTCCTCAG 840

GGAAGGTCGA GAAAATGAAT GAAATACTCA AAGGACATCT AAAAAAGCAA ACCCAGGAAA 900

CCCACCTCAC ATGGCCTGCT CTGTTGCCTA TAGCCTTAAA AAGAATCTGC AACTTTCCCC 960

20 AAAAAGCAGG ACTTAGCCCA TACGAAATGC TGTATGGAAG GCCCTTCATA ACCAATGACC 1020

TTGTGCTTGA CCCAAGACAG CCAACTTAGT TGCAGACATC ACCTCCTTAG CCAAATATCA 1080

25 ACAAGTTCTT AAAACATTAC AAGGAACCTA TCCCTGAGAA GAGGGAAAAG AACTATTCCA 1140

CCCTTG TGAC ATGGTATTAG TCAAGTCCCT TCTCTCTAAT TCCCCATCCC TAGATACATC 1200

CTGGGAAGGA CCCTACCCAG TCATTTTATT TACCCCAACT GCGTTAAAG TGGCTGGAGT 1260

30 GGTCTTGAT ACATCACACT TGAGTCAAAT CCTGGATACT GCCAAAGGAA CCTGAAAATC 1320

CAGGAGACAA CGCTAGCTAT TCCTGTGAAC CTCTAGAGGA TTTGCGCCTG CTCTTCAAAC 1380

35 AACACCAGG AGGAAAGTAA CTAAATCAT AAATCCCCCA TGGCCCTCCC TTATCATATT 1440

THIS PAGE BLANK (USPTO)

10

TTTCTCTTTA CTGTTCTTTT ACCCTCTTTC ACTCTCACTG CACCCCCTCC ATGCCGCTGT 1500
ATGACCAGTA GCTCCCCTTA CCAAGAGTTT CTATGGAGAA TGCAGCGTCC CGGAAATATT 1560
5 GATGCCCCAT CGTATAGGAG TCTTTCTAAG GGAACCCCCA CCTTCACTGC CCACACCCAT 1620
ATGCCCCGCA ACTGCTATCA CTCTGCCACT CTTTGCATGC ATGCAAATAC TCATTATTGG 1680
ACAGGAAAAA TGATTAATCC TAGTTGTCCT GGAGGACTTG GAGTCACTGT CTGTTGGACT 1740
10 TACTTCACCC AAAGTGGTAT GTCTGATGGG GGTGGAGTTC AAGATCAGGC AAGAGAAAAA 1800
CATGTAAAG AAGTAATCTC CCAACTCACC CGGGTACATG GCACCTCTAG CCCTACAAAG 1860
15 GACTAGATCT CTCAAACTA CATGAAACCC TCCGTACCCA TACTCGCCTG GTAAGCCTAT 1920
TTAATACCAC CCTCACTGGG CTCCATGAGG TCTCGGCCCA AAACCCTACT AACTGTTGGA 1980
TATGCCTCCC CCTGAACTTC AAGCCA 2006
20

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 5:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

25 (A) LONGUEUR: 1948 paires de bases
(B) TYPE: nucléotide
(C) NOMBRE DE BRINS: simple
(D) CONFIGURATION: linéaire

30 (ii) TYPE DE MOLECULE: ARNm (en ADN)

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 5:

35 ACTGCACTCT TCTGGTCCAT GTTCTTACG GCTCGAGCTG AGCTTTTGCT CACCGTCCAC 60

THIS PAGE BLANK (USPTO)

CACTGCTGTT TGCCACCACC GCANACCTGC CGCTGACTCC CATCCCTCTG GATCCTGCAG 120

GGTGTCCGCT GTGCTCCTGA TCCAGCGAGG CGCCCATTGC CGCTCCCAAT TGGGCTAAAG 180

5 GCTTGCCATT GTNCCTGCAC GGCTAAGTGC CTGGGTTTGT TCTAATTGAG CTGAACACTA 240

NTCACTGGGT TCCATGGTTC TCTTCTGTGA CCCACGGCTT CTAATAGAAC TATAACACTT 300

10 ACCACATGGC CCAAGATTCC ATTCCTTGGA ATCCGTGAGG GCAAGAACTC CAGGTCAGAG 360

AATACGAGGC TTGCCACCAT CTTGGAAGCG GCCTGCTACC ATCTTGGAAG TGGTTCACCA 420

CCATCTTGGG AGCTCTGTGA GCAAGGACCC CCCGGTAACA TTTTGGCAAC CACGAACGGA 480

15 CATCCAAAGT GATACATCCT GGGAAGGACC CTACCCAGTC ATTTTATCTA CCCCAACTGC 540

GGTTAAAGTG GCTGGAGTGG AGTCTTGAT ACATCACACT TGAGTCAAAT CCTGGATACT 600

20 GCCAAAGGAA CCTGAAAATC CAGGAGACAA CGCTAGCTAT TCCTGTGAAC CTCTAGAGGA 660

TTTGCGCCTG CTCTTCAAAC AACAACCAGG AGGAAAGTAA CTAAAATCAT AAATCCCCAT 720

GGCCCTCCCT TATCATATTT TTCTCTTTAC TGTGTTTCA CCCTCTTTCA CTCTCACTGC 780

25 ACCCCCTCCA TGCCGCTGTA TGACCAGTAG CTCCCCTTAC CAAGAGTTTC TATGGAGAAT 840

GCAGCGTCCC GGAAATATTG ATGCCCCATC GTATAGGAGT CTTTGTAAGG GAACCCCCAC 900

30 CTTCACTGCC CACACCCATA TGCCCCGCAA CTGCTATCAC TCTGCCACTC TTTGCATGCA 960

TGCAAATACT CATTATTGGA CAGGAAAAAT GATTAATCCT AGTTGTCCTG GAGGACTTGG 1020

AGTCACTGTC TGTGGAAGTT ACTTCACCCA AACTGGTATG TCTGATGGGG GTGGAGTTCA 1080

35 AGATCAGGCA AGAGAAAAAC ATGTAAAAGA AGTAATCTCC CAACTCACCC GGGTACATGG 1140

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

CACCTCTAGC CCCTACAAAG GACTAGATCT CTCAAAACTA CATGAAACCC TCCGTACCCA 1200
TACTCGCCTG GTAAGCCTAT TTAATACCAC CCTCACTGGG CTCCATGAGG TCTCGGCCCA 1260
5 AAACCCTACT AACTGTTGGA TATGCCTCCC CCTGAACTTC AGGCCATATG TTTCAATCCC 1320
TGTACCTGAA CAATGGAACA ACTTCAGCAC AGAAATAAAC ACCACTTCCG TTTTAGTAGG 1380
10 ACCTCTTGTT TCCAATCTGG AAATAACCCA TACCTCAAAC CTCACCTGTG TAAAATTTAG 1440
CAATACTACA TACACAACCA ACTCCCAATG CATCAGGTGG GTAACCTCTC CCACACAAAT 1500
AGTCTGCCTA CCCTCAGGAA TATTTTTTGT CTGTGGTACC TCAGCCTATC GTTGTTTGAA 1560
15 TGGCTCTTCA GAATCTATGT GCTTCCTCTC ATTCTTAGTG CCCCCTATGG CCATCTACAC 1620
TGAACAAGAT TTATACAGTT ATGTCATATC TAAGCCCCGC AACAAAAGAG TACCCATTCT 1680
20 TCCTTTTGTT ATAGGAGCAG GAGTGCTAGG TGCCTAGGT ACTGGCATTG GCGGTATCAC 1740
AACCTCTACT CAGTTCTACT ACAAACCTATC TCAAGAACTA AATGGGGACA TGGAACGGGT 1800
CGCCGACTCC CTGGTCACCT TGCAAGATCA ACTTAACTCC CTAGCAGCAG TAGTCCTTCA 1860
25 AAATCGAAGA GCTTTAGACT TGCTAACCGC TGAAAGAGGG GGAACCTGTT TATTTTTAGG 1920
GGAAGAATGC TGTATTATG TTAATCAA 1948

30

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 6:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 1136 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

35

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ARNm (en ADN)

5 (iii) HYPOTHETIQUE: NON

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 6:

CCATGGCCAT CTACACTGAA CAAGATTTAT ACAGTTATGT CATATCTAAG CCCC GCAACA 60
10 AAAGAGTACC CATTCTTCCT TTTGTTATAG GAGCAGGAGT GCTAGGTGCA CTAGGTACTG 120
GCATTGGCGG TATCACAACC TCTACTCAGT TCTACTACAA ACTATCTCAA GAACTAAATG 180
15 GGGACATGGA ACGGGTCGCC GACTCCCTGG TCACCTTGCA AGATCAACTT AACTCCCTAG 240
CAGCAGTAGT CCTTCAAAAT CGAAGAGCTT TAGACTCGCT AACCGCTGAA AGAGGGGGAA 300
CCTGTTTATT TTTAGGGGAA GAATGCTGTT ATTATGTTAA TCAATCCGGA ATCGTCACTG 360
20 AGAAAGTTAA AGAAATTCGA GATCGAATAC AACGTAGAGC AGAAGAGCTT CGAAACACTG 420
GACCCTGGGG CCTCCTCAGC CAATGGATGC CCTGGATTCT CCCCTTCTTA GGACCTCTAG 480
25 CAGCTATAAT ATTGCTACTC CTCTTTGGAC CCTGTATCTT TAACCTCCTT GTTAACTTTG 540
TCTCTTCCAG AATCGAAGCT GTAAACTAC AAATGGAGCC CAAGATGCAG TCCAAGACTA 600
AGATCTACCG CAGACCCCTG GACCGGCCTG CTAGCCCACG ATCTGATGTT AATGACATCA 660
30 AAGGCACCCC TCCTGAGGAA ATCTCAGCTG CACAACCTCT ACTACGCCCC AATTCAGCAG 720
GAAGCAGTTA GAGCGGTCGT CGGCCAACCT CCCCAACAGC ACTTAGGTTT TCCTGTTGAG 780
35 ATGGGGGACT GAGAGACAGG ACTAGCTGGA TTTCTAGGC TGACTAAGAA TCCCTAAGCC 840

THIS PAGE BLANK (USPTO)

14

TAGCTGGGAA GGTGACCACA TCCACCTTTA AACACGGGGC TTGCAACTTA GTTCACACCT 900

GACCAATCAG AGAGCTCACT AAAATGCTAA TTAGGCAAAG ACAGGAGGTA AAGAAATAGC 960

5 CAATCATCTA TTGCATGAGA GCACAGCAGG AGGGACAATG ATCGGGATAT AAACCCAAGT 1020

CTTCGAGCCG GCAACGGCAA CCCCCTTTGG GTCCCCTCCC TTTGTATGGG AGCTCTGTTT 1080

TCATGCTATT TCACTCTATT AAATCTTGCA GCTGCGAAAA AAAAAAAAAA AAAAAA 1136

10

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 7:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

15

(A) LONGUEUR: 2782 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

20

(ii) TYPE DE MOLECULE: ARNm (en ADN)

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 7

25

ATGGGAGCTG TTTTCATGCT ATTTCACTCT ATTAAATCTT GCAACTGCAC TCTTCTGGTC 60

CATGTTTCTT ACGGCTCGAG CTGAGCTTTT GCTCACCGTC CACCACTGCT GTTTGCCACC 120

30 ACCGCAGACC TGCCGCTGAC TCCCATCCCT CTGGATCCTG CAGGGTGTCC GCTGTGCTCC 180

TGATCCAGCG AAGCGCCCAT TGCCGCTCCC AATTGGGCTA AAGGCTTGCC ATTGTTCTCTG 240

CACGGCTAAG TGCCTGGGTT TGTCTAATT GAGCTGAACA CTAGTCACTG GGTTCCATGG 300

35

TTCTCTTCTG TGACCCACGG CTTCTAATAG AACTATAACA CTTACCACAT GGCCCAAGAT 360

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

TCCATTCCTT GGAATCCGTG AGGCCAACGA ACTCCAGGTC AGAGAATACG AAGCTTGCCA 420

CCATCTTGGA AGCGGCCTGC TACCATCTTG GAAGTGGTTC ACCACCATCT TGGGAGCTCT 480

5 GTGAGCAAGG ACCCCCCGGT GACATTTTGG CGACCACCAA CGGACATCCC AAGTGATACA 540

TCCTGGGAAG GACCCTACCC AGTCATTTTA TCTACCCCAA CTGCGGTTAA AGTGGCTGGA 600

10 GTGGAGTCTT GGATACATCA CACTTGAGTC AAATCCTGGA TACTGCCAAA GGAACCTGAA 660

AATCCAGGAG ACAACGCTAG CTATTCCTGT GAACCTCTAG AGGATTTGCG CCTGCTCTTC 720

AAACAACAAC CAGGAGGAAA GTAATAAAA TCATAAATCC CCATGGGCCT CCCTTATCAT 780

15 ATTTTCTCT GTAGTGTCTT TTCACCCTGT TTTACTCTCA CTGCACCCCC TCCATGCCGC 840

TGTATGACCA GTAGCTCCCC TCACCCAGAG TTTCTATGGA GAATGCAGCG TCCCGGAAAT 900

20 ATTGATGCCC CATCGTATAG GAGTCTTTCT AAGGGAACCC CCACCTTCAC TGCCACACC 960

CATATGCCCC GCAACTGCTA TCACTCTGCC ACTCTTTGCA TGCATGCAA TACTCATTAT 1020

TGGACAGGAA AAATGATTAA TCCTAGTTGT CCTGGAGGAC TTGGAGTCAC TGTCTGTTGG 1080

25 ACTTACTTCA CCCAAACTGG TATGTCTGAT GGGGGTGGAG TTCAAGATCA GGCAAGAGAA 1140

AAACATGTAA AAGAAGTAAT CTCCCAACTC ACCGGGGTAC ATGGCACCTC TAGCCCCTAC 1200

30 AAAGGACTAG ATCTCTCAAA ACTACATGAA ACCCTCCGTA CCCATACTCG CCTGGTAAGC 1260

CTATTTAATA CCACCCTCAC TGGGCTCCAT GAGGTCTCGG CCCAAAACCC TACTAACTGT 1320

TGGATATGCC TCCCCCTGAA CTTCAGGCCA TATGTTTCAA TCCCTGTACC TGAACAATGG 1380

35 AACAACTTCA GCACAGAAAT AACACCACT TCCGTTTTAG TAGGACCTCT TGTTTCCAAT 1440

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

GTGGAAATAA CCCATACCTC AAACCTCACC TGTGTAAAAT TTAGCAATAC TACATACACA 1500

5 ACCAACTCCC AATGCATCAG GTGGGTA ACT CCTCCACAC AAATAGTCTG CCTACCCTCA 1560

GGAATATTTT TTGTCTGTGG TACCTCAGCC TATCGTTGTT TGAATGGCTC TTCAGAATCT 1620

ATGTGCTTCC TCTCATTCTT AGTGCCCCCT ATGACCATCT ACACTGAACA AGATTTATAC 1680

10 AGTTATGTCA TATCTAAGCC CCGCAACAAA AGAGTACCCA TTCTTCCTTT TGTATAGGA 1740

GCAGGAGTGC TAGGTGCACT AGGTACTGGC ATTGGCGGTA TCACAACCTC TACTCAGTTC 1800

TACTACAAAC TATCTCAAGA ACTAAATGGG GACATGGAAC GGGTCGCCGA CTCCCTGGTC 1860

15 ACCTTGCAAG ATCAACTTAA CTCCCTAGCA GCAGTAGTCC TTCGAAATCG AAGAGCTTTA 1920

GA CT TGCTAA CCGCTGAGAG AGGGGAACC TGTTTATTTT TAGGGAAGA ATGCTGTTAT 1980

20 TATGTTAATC AATCCGGAAT CGTCACTGAG AAAGTTGAAG AAATTCCAGA TCGAATACAA 2040

CGTATAGCAG AGGAGCTTCG AAACACTGGA CCCTGGGGCC TCCTCAGCCG ATGGATGCCC 2100

TGGATTCTCC CCTTCTTAGG ACCTCTAGCA GCTATAATAT TGCTACTCCT CTTTGGACCC 2160

25 TGTATCTTTG ACCTCCTTGT TAACTTTGTC TCTTCCAGAA TCGAAGCTGT GAAACTACAA 2220

ATGGAGCCCA AGATGCAGTC CAAGACTAAG ATCTACCGCA GACCCCTGGA CCGGCCTGCT 2280

30 AGCCCACGAT CTGATGTTAA TGACATCAAA GGCACCCCTC CTGAGGAAAT CTCAGCTGCA 2340

CAACCTCTAC TACGCCCCAA TTCAGCAGGA AGCAGTTAGA GCGGTGGTCG GCCAACCTCC 2400

CCAACAGCAC TTAGGTTTTT CTGTTGAGAT GGGGGACTGA GAGACAGGAC TAGCTGGATT 2460

35 TCCTAGGCTG ACTAAGAATC CTTAAGCCTA GGTGGGAAGG TGACCACATC CACCTTTAAA 2520

THIS PAGE BLANK (USPTO)

17

CACGGGGCTT GCAACTTAGC TCACACCTGA CCAATCAGAG AGCTCACTAA AATGCTAATT 2580
AGGCAAAGAC AGGAGGTAAA GAAATAGCCA ATCATTATT GCCTGAGAGC ACAGCAGGAG 2640
5 GGACAATGAT CGGGATATAA ACCCAAGTTT TCGAGCCGGC AACGGCAACC CCCTTTGGGT 2700
CCCCTCCCTT TGTATGGGAG CTCTGTTTTC ATGCTATTTC ACTCTATTAA ATCTTGCAAC 2760
10 TGCAAAAAAA AAAAAAAAAA AA 2782

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 8:

15 (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
(A) LONGUEUR: 666 paires de bases
(B) TYPE: nucléotide
(C) NOMBRE DE BRINS: simple
(D) CONFIGURATION: linéaire

20 (ii) TYPE DE MOLECULE: ARNm (en ADN)

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

25 (xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 8:

TGTCCGCTGT GCTCCTGATC CAGCGAGGCG CCCATTGCCG CTCCAATTG GGCTAAAGGC 60
TTGCCATTGT TCCTGCACGG CTAAGTGCCT GGGTTTGTTT TAATTGAGCT GAACACTANT 120
30 CACTGGGTTC CATGGTTCTC TTCTGTGACC CACGGCTTCT AATATAACTA TAACACTTAC 180
CACATGGCCC AAGATTCCAT TCCTTGGAAT CCGTGAGGCC AAGAACTCCA GGTCAGAGAA 240
35 TACGAGGCTT GCCACCATCT TGGAAGCGGC CTGCTACCAT CTTGGAAGTG GTTCACCACC 300

THIS PAGE BLANK (USPTO)

18

ATCTTGGGAG CTCTGTGAGC AAGGACCCCC CGGTAACATT TTGGCAACCA CGAACGGACA 360
TCCAAAGTGA ATCGAAGCTG TAAAACTACA AATGGAGCCC AAGATGCAGT CCAAGACTAA 420
5 GATCTACCGC AGACCCCTGG ACCGGCCTGC TAGCCACGA TCTGATGTTA ATGACATCAA 480
AGGCACCCCT CCTGAGGAAA TCTCAGCTGC ACAACCTCTA CTACGCCCCA ATTCAGCAGG 540
AAGCAGTTAG AGCGGTCGTC GGCCAACCTC CCCAACAGCA CTTAGGTTTT CCTGTTGAGA 600
10 TGGGGGACTG AGAGACAGGA CTAGCTGGAT TTCCTAGGCT GACTAAGAAT CCCTAAGCCT 660
AGCTGG 666

15

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 9:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 3372 paires de bases
20 (B) TYPE: nucléotide
(C) NOMBRE DE BRINS: simple
(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ARNm (en ADN)

25

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 9:

30 GACTTCCCAA ATACCAGAGG AAGCAGAGTG GTTACAGTC CTGGACCTTC AGGATGCCTT 60
CTTCTGCATC CCTGTACATC CTGACTCTCA ATTCTTGTTT GCCTTTGAAG ATACTTCAAA 120
CCCAGCATCT CAACTCACCT GGACTATTTT ACCCCAAGGG TTCAGGGATA GTCCCCATCT 180
35 ATTTGGCCAG GCATTAGCCC AAGACTTGAG CCAATCCTCA TACCTGGACA CTTGTCCTTC 240

THIS PAGE BLANK (USPTO)

GGTAGGTGGA TGATTTACTT TTGGCCGCCC ATTCAGAAAC CTTGTGCCAT CAAGCCACCC 300

5 AAGCGCTCTT CAATTTCTC GCTACCTGTG GCTACATGGT TTCCAAACCA AAGGCTCAAC 360

TCTGCTCACA GCAGGTTACT TAGGGCTAAA ATTATCCAAA GGCACCAGGG CCCTCAGTGA 420

GGAACACATC CAGCCTATAC TGGCTTATCC TCATCCCAA ACCCTAAAGC AACTAAGGGG 480

10 ATTCCTTGGC GTAATAGGTT TCTGCCGAAA ATGGATTCCC AGGTATGGCG AAATAGCCAG 540

GTCATTAAAT AACTAATTA AGGAACTCA GAAAGCCAAT ACCCATTTAG TAAGATGGAC 600

15 AACTGAAGTA GAAGTGGCTT TCCAGGCCCT AACC CAAGCC CCAGTGTTAA GTTGCCAAC 660

AGGGCAAGAC TTTTGTTCAT ATGTCACAGA AAAACAGGA ATAGCTCTAG GAGTCCTTAC 720

ACAGATCCGA GGGATGAGCT TGCAACCTGT GGCACACCTG ACTAAGGAAA TTGATGTAGT 780

20 GGCAAAGGGT TGACCTCATT GTTTACGGGT AGTGGTGGCA GTAGCAGTCT TAGTATCTGA 840

AGCAGTTAAA ATAATACAGG GAAGAGATCT TACTGTGTGG ACATCTCATG ATGTGAATGG 900

CATACTCACT GCTAAAGGAG ACTTGTGGCT GTCAGACAAC TGTTTACTTA AATGTCAGGC 960

25 TCTATTACTT GAAGGGCCAG TGCTGCGACT GTGCACTTGT GCAACTCTTA ACCCAGCCAC 1020

ATTTCTTCCA GACAATGAAG AAAAGATAAA ACATAACTGT CAACAAGTAA TTTCTCAAAC 1080

30 CTATGCCACT CGAGGGGACC TTTTAGAGGT TCCTTTGACT GATCCCGACC TCAACTTGTA 1140

TACTGATGGA AGTTCCTTTG TAGAAAAAGG ACTTCGAAAA GTGGGGTATG CAGTGGTCAG 1200

TGATAATGGA AACTTTGAAA GTAATCCCCT CACTCCAGGA ACTAGTGCTC AGCTAGCAGA 1260

35 ACTAATAGCC CTCACTTGGG CACTAGAATT AGGAGAAGAA AAAAGGGCAA ATATAATACA 1320

THIS PAGE BLANK (USPTO)

GACTCTAAAT ATGCTTACCT AGTCCTCCAT GCCCATGCAG CAATATGGAA AGAAAGGGAA 1380

TTCCTAACTT CTGAGAGAAC ACCTATCAAA CATCAGGAAG CCATTAGGAA ATTATTATTG 1440

5 GCTGTACAGA AACCTAGAGA GGTGGCAGTC TTACTGCTCC GGGGTCATCA CAAAGGAAAG 1500

GAAAGGGAAA TACAAGAGAA CTGCCAAGCA TATATTGAAG CCAAAAGAGC TGCAAGGCAG 1560

10 GACCCTCCAT TAGAAATGCT TATTAACTT CCCTTAGTAT AGGTAATCC CTTCCGGGAA 1620

ACCAAGCCCC AGTACTCAGC AGGAGAAACA GAATGGGGAA CCTCACGAGG CAGTTTTCTC 1680

CCCTCGGGAC GGTTAGCCAC TGAAGAAGG AAAATACTTT TGCCTGCAAC TATCCAATGG 1740

15 AAATTACTTA AAACCCTTCA TCAAACCTTT CACTTAGGCA TCGATAGCAC CCATCAGATG 1800

GCCAAATCAT TATTTACTGG ACCAGGCCTT TTCAAACTA TCAAGCAGAT AGTCAGGGCC 1860

20 TGTGAAGTGT GCCAGAGAAA TAATCCCCTG CCTTATCGCC AAGCTCCTTC AGGAGAACAA 1920

AGAACAGGCC ATTACCCTGG AGAAGACTGG CAACTGATTT TACCCACAAG CCCAAACCTC 1980

AGGGATTTC GTATCTACTA GTCTGGGTAG ATACTTTCAC GGGTTGGGCA GAGGCCTTCC 2040

25 CCTGTAGGAC AGAAAAGGCC CAAGAGGTAA TAAAGGCACT AGTTCATGAA ATAATTCCCA 2100

GATTCCGACT TCCCCGAGGC TTACAGAGTG ACAATAGCCC TGCTTTCCAG GCCACAGTAA 2160

30 CCCAGGGAGT ATCCCAGGCG TTAGGTATAC GATATCACTT AACTGCGCC TGAAGGCCAC 2220

AGTCCTCAGG GAAGGTCGAG AAAATGAATG AAACACTCAA AGGACATCTA AAAAAGCAAA 2280

CCCAGGAAAC CCACCTCACA TGGCCTGTTC TGTTGCCTAT AGCCTTAAAA AGAATCTGCA 2340

35 ACTTTCCCA AAAAGCAGGA CTTAGCCCAT ACGAAATGCT GTATGGAAGG CCCTTCATAA 2400

THIS PAGE BLANK (USPTO)

CCAATGACCT TGTGCTTGAC CCAAGACAGC CAACTTAGTT GCAGACATCA CCTCCTTAGC 2460

CAAATATCAA CAAGTTCTTA AACATTACA AGGAACCTAT CCCTGAGAAG AGGAAAAGAA 2520

5 TATTCCACCC AAGTGACATG GTATTAGTCA AGTCCCTTCC CTCTAATTCC CCATCCCTAG 2580

ATACATCCTG GGAAGGACCC TACCCAGTCA TTTTATCTAC CCCAACTGCG GTTAAAGTGG 2640

10 CTGGAGTGGA GTCTTGGATA CATCACACTT GAGTCAAATC CTGGATACTG CCAAAGGAAC 2700

CTGAAAATCC AGGAGACAAC GCTAGCTATT CCTGTGAACC TCTAGAGGAT TTGCGCCTGC 2760

TCTTCAAACA ACAACCAGGA GGAAAAATCG AAGCTGTAAA ACTACAAATG GAGCCCAAGA 2820

15 TGCAGTCCAA GACTAAGATC TACCGCAGAC CCCTGGACCG GCCTGTTAGC CCACGATCTG 2880

ATGTTAATGA CATCAAAGGC ACCCCTCCTG AGGAAATCTC AGCTGCACAA CCTCTACTAC 2940

20 GCCCCAATTC AGCAGGAAGC AGTTAGAGCG GTCGTCGGCC AACCTCCCCA ACAGCACTTA 3000

GGTTTTCTCTG TTGAGATGGG GGAAGGAGAG ACAGGACTAG CTGGATTTCC TAGGCTGATT 3060

AAGAATCCCT AAGCCTAGCT GGGAAGGTGA CCACATCCAC CTTTAAACAC GGGGCTTGCA 3120

25 ACTTAGCTCA CACCTGACCA ATCAGAGAGC TCACTAAAAT GCTAATTAGG CAAAGACAGG 3180

AGGTAAAGAA ATAGCCAATC ATTTATTGCC TGAGAGCACA GCAGGAGGGA CAATGATCGG 3240

30 GATATAAACC CAAGTTTTTCG AGCCGGCAAC GGCAACCCCC TTTGGGTCCC CTCCCTTTGT 3300

ATGGGAGCTC TGTTTTCATG CTATTTCACT CTATTAAATC TTGCAACTGC AAAAAAAAAA 3360

AAAAAAAAAA AA 3372

35

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 10:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- 5 (A) LONGUEUR: 2372 paires de bases
(B) TYPE: nucléotide
(C) NOMBRE DE BRINS: simple
(D) CONFIGURATION: linéaire

10 (ii) TYPE DE MOLECULE: ARNm (en ADN)

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 10:

15 ACTGCACTCT TCTGGTCCAT GTTCTTACG GCTCGAGCTG AGCTTTTGCT CACCGTCCAC 60
CACTGCTGTT TGCCACCACC GCAGACCTGC CGCTGACTCC CATCCCTCTG GATCCTGCAG 120
GGTGTCGCT GTGCTCCTGA TCCAGCGAGG CGCCATTGC CGCTCCCAAT TGGGCTAAAG 180
20 GCTTGCCATT GTTCTGCAC GGCTAAGTGC CTGGGTTTGT TCTAATTGAG CTGAACACTA 240
ATCACTGGGT TCCATGGTTC TCTTCTGTGA CCCACGGCTT CTAATAGAAC TATAACACTT 300
25 ACCACATGGC CCAAGATTCC ATTCCTTGGA ATCCGTGAGG CCAAGAACTC CAGGTCAGAG 360
AATACGAGGC TTGCCACCAT CTGGAAGCG GCCTGCTACC GTCTTGAAG TGGTTCACCA 420
CCATCTTGGG AGCTCTGTGA GCAAGGACCC CCCGGTAACA TTTTGGCAAC CAACGACGGA 480
30 CATCCAAAGT GATGGGAAAC GTTCCCCGCA AGACAAAAC GCCCCTAAGA CGTATTCTGG 540
AGAATTGGGA CCAATTTGAC CCTCAGACAC TAAGAAAGAA ACGACTTATA TTCTTCTGCA 600
35 GTGCCGCCTG GCACTCCTGA GGGAAGTATA AATTATAACA CCATCTTACA GCTAGACCTC 660

THIS PAGE BLANK (USPTO)

TTTTGTAGAA AAGGCAAATG GAGTGAAGTG CCATAAGTAC AAACTTTCTT TTCATTAAGA 720

GACAACTCAC AATTATGTAA AAAGTGTGAT TTATGCCCTA CAGGAAGCCT TCAGAGTCTA 780

5 CCTCCCTATC CCAGCATCCC CGACTCCTTC CCCAACTAAT AAGGACCCCC CTCAACCCA 840

AATGGTCCAA AAGGAGATAG ACAAAGGGT AAACAGTGAA CCAAAGAGTG CCAATATTCC 900

CCAATTATGA CCCCTCCAAG CAGTGGGAGG AAGAGAATTC GGCCAGCCA GAGTGCATGT 960

10 GCCTTTTTTCT CTCCCAGACT TAAAGCAAAT AAAACAGAC TTAGGTAAAT TCTCAGATAA 1020

CCCTGATGGC TATATTGATG TTTTACAAGG GTTAGGACAA TTCTTTGATC TGACATGGAG 1080

15 AGATATAATG TCACTGCTAA ATCAGACACT AACCCCAAAT GAGAGAAGTG CCACCATAAC 1140

TGCAGCCTGA GGGTTTGGCG TCTCTGGTAT CTCAGTCAGG TCAATGGATA NGGATGACAA 1200

CAGAAGGAAA GANAATGATT CCCACAGGC CAGCAGGCAG TCCCAGTCT AGACCCTCAT 1260

20 TGGGACACAG AATCAGAACA TGGAGATTGG TGCTGCAGAC ATTTGCTAAC TTGTGTGCTA 1320

GAAGGACTAA GGAAACTAG GAAGAAGTCT ATGAATTACT CAATGATGTC CACCATAACA 1380

25 CAGGGAAGGG AAGAAAATCC TACTGCCTTT CTGGAGAGAC TAAGGGAGGC ATTGAGGAAG 1440

CGTGCCTCTC TGTCACCTGA CTCTTCTGAA GGCCAACTAA TCTTAAAGCG TAAGTTTATC 1500

ACTCAGTCAG CTGCAGACAT TAGAAAAAAC TTCAAAAGTC TGCCGTAGGC CCGGAGCAAA 1560

30 ACTTAGAAAC CCTATTGAAC TTGGCAACCT CGGTTTTTTA TAATAGAGAT CAGGAGGAGC 1620

AGGCGGAACA GGACAAACGG GATTAAAAAA AAGGCCACCG CTTTAGTCAT GACCCTCAGG 1680

35 CAAGTGGACT TTGGAGGCTC TGGAAAAGGG AAAAGCTGGG CAAATTGAAT GCCTAATAGG 1740

THIS PAGE BLANK (USPTO)

GCTTGCTTCC AGTGC GGTC T ACAAGGACAC TTAAAAAAG ATTGTCCAAG TAGAAGTAAG 1800
CCGCCCCCTTC GTCCATGCCC CTTATTTCAA GGAATCACT GGAAGGCCCA CTGCCCCAGG 1860
5 GGACAAAGGT CTTTGTAGTC AGAAGCCACT AACCAGATGA TCCAGCAGCA GGA CTGAGGG 1920
TGCCTGGGGC AAGCGCCATC CCATGCCATC ACCCTCACAG AGCCCTGGGT ATGCTTGACC 1980
ATTGAGGGCC AGGAAGGTTG TCTCCTGGAC ACTGGTGCGG TCTTCTTAGT CTTACTCTTC 2040
10 TGTCCCGGAC AACTGTCCTC CAGATCTGTC ACTATTCTGA GGGGTCCNT AAGACGGGCA 2100
GTCACTAGAT ACTTTTTCCC AGCCACTAAG TTATGAACTG GGGAGCTTTA TTCTTTTCAC 2160
15 ATGCTTTTCT AATTATGCTT GAAAGCCCCA CTACCTTGTT AGGGAGAGAC ATTCTAGCAA 2220
AAGCAGGGGC CATTATACAC CTGAACATAG GAGAAGGAAC ACCCGTTTGT TGTNCCCCTG 2280
CTTGAGGAAG GAATTAATCC TGAAGTCTGG GCAACAGAAG GACAATATGG ACGAGCCAAA 2340
20 GAATGCCCCGT CCTGTTCAAG TTAACTAAA GG 2372

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 11:

25

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 7582 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

30

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ARNm (en ADN)

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

35

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 11:

THIS PAGE BLANK (USPTO

	CAACAATCGG	GATATAAACC	CAGGCATTCG	AGCTGGCAAC	AGCAGCCCCC	CTTTGGGTCC	60
	CTTCCCTTTG	TATGGGAGCT	GTTTTCATGC	TATTTCACTC	TATTAAATCT	TGCAACTGCA	120
	CTCTTCTGGT	CCATGTTTCT	TACGGCTCGA	GCTGAGCTTT	TGCTCACCGT	CCACCACTGC	180
5	TGTTTGCCAC	CACCGCANAC	CTGCCGCTGA	CTCCCATCCC	TCTGGATCCT	GCAGGGTGTC	240
	CGCTGTGCTC	CTGATCCAGC	GARGCGCCCA	TTGCCGCTCC	CAATTGGGCT	AAAGGCTTGC	300
	CATTGTNCCT	GCACGGCTAA	GTGCCTGGGT	TTGTTCTAAT	TGAGCTGAAC	ACTANTCACT	360
	GGGTTCATG	GTTCTCTTCT	GTGACCCACG	GCTTCTAATA	KAACTATAAC	ACTTACCACA	420
	TGGCCCAAGA	TTCCATTCCCT	TGGAATCCGT	GAGGSCAACG	AACTCCAGGT	CAGAGAATAC	480
10	GARGCTTGCC	ACCATCTTGG	AAGCGGCCTG	CTACCRCTCT	GGAAGTGTTT	CACCACCATC	540
	TTGGGAGCTC	TGTGAGCAAG	GACCCCCCGG	TRACATTTTG	GCRACCAMSR	ACGGACATCC	600
	MAAGTGATGG	GAAACGTTCC	CCGCAAGACA	AAAACGCCCC	TAAGACGTAT	TCTGGARAAT	660
	TGGGAMCAAT	TTGACCCTCA	GACACTAAGA	AAGAAACGAC	TTATATTCTT	CTGCAGTGCC	720
	GCCTGGCACT	CCTGAGGGAA	GTATAAATTA	TAACACCATC	TTACAGCTAG	ACYTCTTTTG	780
15	TAGAAAAGGC	AAATGGAGTG	AAGTGCCATA	AGTACAAACT	TTCTTTTCAT	TAAGAGACAA	840
	CTCACAATTA	TGTAAAAAGT	GTGATTTATG	CCCTACAGGA	AGCCTTCAGA	GTCTACCTCC	900
	CTATCCCAGC	ATCCCCGACT	CCTTCCCCAM	YTAATAAGGA	CCCCCCTTCA	ACCCAAATGG	960
	TCCAAAAGGA	GATAGACAAA	AGGGTAAACA	GTGAACCAAA	GAGTGCCAAT	ATTCCCCAAT	1020
	TATGACCCCT	CCCAAGCAGT	GGGAGGAAGA	GAATTCGGCC	CAGCCAGAGT	GCATGTGCTT	1080
20	TTTTYTCTCC	CAGACTTAAA	GCAAATAAAA	ACAGACTTAG	GTAAATTCTC	AGATAAYCCT	1140
	GATGGCTATA	TTGRTGTTTT	ACAAGGGTTA	GGACAATTCT	TTGATCTGAC	ATGGAGAGAT	1200
	ATATATGTCA	CTGCTAAATC	AGACACTAAC	CCCAAATGAG	AGAAGTGCCA	CCATAACTGC	1260
	AGCCTGAGRG	TTTGGCGATC	TCTGGTATCT	CAGTCAGGTC	AATGGATANG	GATGACAACA	1320
	GAAGGAAAGA	NAATGATTCC	CCACAGGCCA	GCARGCAGTT	CCCAGTCTAS	ACCCTCATTG	1380
25	GGGACACAGA	AATCAGTAAC	ATGGGAGATT	GGTGCTGCAG	ACATTTGCTA	ACTTGTGTGC	1440
	TASAAGGACT	AAGGAAAAC	ASGAAGAAAR	TCTAYGAATT	ACTCAATGAT	GTCCACCATA	1500
	ACACAGGGGA	AGGGAAGAAA	ATCCTACTGC	CTTTCTGGAG	AGACTAAGGG	AGGCATTGAG	1560
	GAAGCGTGCC	TCTCTGTCAC	CTGACTCTTC	TGAAGGCCAA	CTAATCTTAA	AGCGTAAGTT	1620
	TATCACTCAG	TCAGCTGCAG	ACATTAGAAA	AAACTTCAAA	AGTCTGCCGT	AGGCCCCGAG	1680
30	CAAAACTTAG	AAACCTATT	GAACCTGGCA	ACYTCGGTTT	TTTATAATAG	AGATCAGGAG	1740
	GAGCAGGCGG	AACAGGACAA	ACGGGATTAA	AAAAAAGGCC	ACCGCTTTAG	TCATGACCCT	1800
	CAGGCAAGTG	GACTTTGGAG	GCTCTGGAAG	AGGGAAAAGC	TGGGCAAATT	GAATGCCTAA	1860
	TAGGGCTTGC	TTCCAGTGCG	GTCTACAAGG	ACACTTTAAA	AAAGATTGTC	CAAGTAGAAG	1920
	TAAGCCGCCC	CTTCGTCCAT	GCCCCTTATT	TCAAGGGAAT	CACTGGAAGG	CCCACTGCCC	1980
35	CAGGGGACAA	AGGTCTTTTG	AGTCAGAAGC	CACTAACCAG	ATGATCCAGC	AGCAGGACTG	2040
	AGGGTGCCTG	GGGCAAGCGC	CATCCCATGC	CATCACCCCTC	ACAGAGCCCT	GGGTATGCTT	2100

THIS PAGE BLANK (USPTO

GACCATTGAG GGCCAGGAAG GTTGTCTCCT GGACACTGGT GCGGTCTTCT TAGTCTTACT 2160
 CTTCTGTCCC GGACAACTGT CCTCCAGATC TGTCACTATT CTGAGGGGGT CCNTAAGACG 2220
 GGCAGTCACT AGATACTTTY TCCCAGCCAC TAAGTTATGA ACTGGGGAGC TTTATTCTTT 2280
 TCACATGCTT TTCTAATTAT GCTTGAAAGC CCCACTACCT TGTTAGGGAG AGACATTCTA 2340
 5 GCAAAAGCAG GGGCCATTAT ACACCTGAAC ATAGGAGAAG GAACACCCGT TTGTTGTNCC 2400
 CCTGCTTGAG GAAGGAATTA ATCCTGAAGT CTGGGCAACA GAAGGACAAT ATGGACGAGC 2460
 CAAAGAATGC CCGTCCTGTT CAAGTTAAAC TAAAGGATTC CACTTCCTTT CCCTACCAAA 2520
 GGCAGTACCC CCTCAGACCC AAGGCCCAAC AAGGATTCCA AAAGATTGTT AAGGACTTAA 2580
 AAGCCCAAGG CTTAGTAAAA CCATGCATAA CTCCCTGCAG TAATTCCGTA GTGGATTGAG 2640
 10 GAGGCACAGA AACCCAGTGG ACAGTGGAGG GTTAGTGCAA GATCTCAGGA TTATCAATGG 2700
 AGGCCGTTGT CCTTTTATAC CCAGCTGTAC CTAGCCCTTA TACTGTGMYT TCCCAAATAC 2760
 CAGAGGAAGC AGAGTGGTTT ACASTCCTGG ACCTTMAGGA TGCCTTCTTC TGCATCCCTG 2820
 TACATCCTGA CTCTCAATTC TTGTTTGCCT TTGAAGATAC TTCAAACCCA RCATCTCAAC 2880
 TCACCTGGAC TRTTTTACCC CAAGGGTTCA GGGATAGYCC CCATCTATTT GGCCAGGCAT 2940
 15 TAGCCCAAGA CTTGAGYCAR TYMTCATACC TGGACACTCT TGTCTTCRG TAKGTGGATG 3000
 ATTTACTTTT RGCYGCCYRT TCAGAAACCT TGTGCCATCA AGCCACCCAA GCRCTCTTMA 3060
 ATTTCTCGC YACCTGTGGC TACAWGTTT CCAAACSARA RGCTCARCTC TGCTCACAGC 3120
 AGGTAAATA CTTAGGRCTA ARATTATCCA AAGGCACCAR GGCCCTCAGT GAGGAAYRYA 3180
 TCCAGCCTAT ACTGGCTTAT CCTCATCYCA AAACCCTAAA GCAACTAAGR GRRTTCCTTG 3240
 20 GCRTAAYAGG YTTCTGCCGA AWATGGATTC CCCAGGTWTG GCRAAATAGC CAGGYCATT 3300
 WATACASTAA TTAAGGAAAC TCAGAAAGCC AATACCCATT TARTAAGATG GAYAMCTGAA 3360
 GYMRAAGTGG CTTTCCAGGC CCCTAAAGAA GGCCTTAAAC CCAAGYCCCA GTGTTAAGYT 3420
 TGCCAACRGG GCAAGACTTT TSTTYATAYR TCACAGAAAA AAACAGRAAY AGCTCTRGA 3480
 GTCCTTACAC AGRTCCRAGG GAYGAGCTTG CAACCYRTGG CRYACCTGAS TAAGGAAAYT 3540
 25 GATGTAGTGG CAAAGGGTTG RCYTCATTGT TTAYGGGTAG TGGTGGCAGT AGCAGTYKTA 3600
 GTATCTGAAG CAGTTAAAAT AATACAGGGR AGAGATCTTA CTGTGTGGAC ATCTCATGAK 3660
 GTGAAYRGCA TACTCACTGC TAAAGGAGAC TTGTGGCTGT CAGACAACYG TTTACTTAAA 3720
 TRTCAGGCTC TATTACTTGA ARGGCCAGTG CTGCRACGTG GCACTTGTGC AACTCTTAAC 3780
 CCAGYCNCAT TTCTTCCAGA CAATGAAGAA AAGATARAAY ATAAGTGTCA ACAARTAATT 3840
 30 TCTCAAACCT ATGCCACTCG AGGGGACCTT YTAGARGTTC CYTTGACTGA TCCYGACCTT 3900
 CAACTTGTAT ACTGATGGAA GTTCCTTTGT AGAAAAAGGA CTTCGAAAAG YGGGGTATGC 3960
 AGTGGTCAGT GATAATGGAA TAYTTGAAAG TAATCCCCTC ACTCCAGGAA CTAGTGCTYA 4020
 GCTRGACAGAA CTAATAGCCY TCAYTKGGGC ACTAGAATTA GGAGAAGRAA AAAGGGYAAA 4080
 TATATATACA GACTCTRART ATGCTYACCT AGTCNTCCAT GCCCATGMRG CAATATGSAR 4140
 35 AGAAAGGGAA TTCCTAACTT CYGAGRGAAC ACCTATCAMA CATCAGGAAG CCATTAGGAR 4200
 ATTATTAYTG GCWGTACAGA AACCTARAGA GGTGGMAGTC TTACACTGCY GGGGTCATCA 4260

THIS PAGE BLANK (USP)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

NAAAGGAAAG RAAAGGGAAA TASAAGRGA YTGCCAAGCA KATATTGAAG CMAAAAGAGC 4320
 TGCAAGGCAG GACCCTCCAT TAGAAATGCT TATTAAACTT CCCTTAGTAT AGGGTAATCC 4380
 CTTCCGGGAA ACCAAGCCCC AGTACTCAGC AGGAGAAACA GAATGGGGAA CCTCACGAGG 4440
 CAGTTTTCTC CCCTCGGGAC GGTTAGCCAC TGAAGAAGGG AAAATACTTT TGCCTGCAAC 4500
 5 TATCCAATGG AAATTACTTA AAACCCTTCA TCAAACCTTT CACTTAGGCA TCGATAGCAC 4560
 CCATCARATG GCCAAATCAT TATTTACTGG ACCAGGCCTT TTCAAAACTA TCAAGCARAT 4620
 AKTCAGGGCC TGTGAAKTGT GCCARARAAA TAATCCCCTG CCTYATCGCC AAGCTCCTTC 4680
 AGGARAACAA ARAACAGGCC ATTACCCTGR ARAARACTGG CAACTGATTT TACCCACAAG 4740
 CCCAAACCTC AGGGATTTC A GTATCTACTA GTCTGGGTAR ATACTTTCAC GGGTTGGGCA 4800
 10 RAGGCCTTCC CCTGTAGGAC AGAAAAGGCC CAAGAGGTAA TAAAGGCACT AGTTCATGAA 4860
 ATAATTCCCA GATTCGGA CT TCCCCGAGGC TTACAGAGTG ACAATAGCCC TGCTTTCCAG 4920
 GCCACAGTAA CCCAGGGAGT ATCCCAGGCG TTAGGTATAC GATATCACTT ACACTGCGCC 4980
 TGAAGGCCAC AGTCCTCAGG GAAGGTGCGAG AAAATGAATG AAAYACTCAA AGGACATCTA 5040
 AAAAAGCAAA CCCAGGAAAC CCACCTCACA TGGCCTGYTC TGTTCCTAT AGCCTTAAAA 5100
 15 AGAATCTGCA ACTTTCCCA AAAAGCAGGA CTTAGCCCAT ACGAAATGCT GTATGGAAGG 5160
 CCCTTCATAA CCAATGACCT TGTGCTTGAC CCAAGACAGC CAACTTAGTT GCAGACATCA 5220
 CCTCCTTAGC CAAATATCAA CAAGTTCTTA AAACATTACA AGGAACCTAT CCCTGAGAAG 5280
 AGGGAAAAGA ACTATTCCAC CCWWTGACA TGGTATTAGT CAAGTCCCTT CYCTCTAATT 5340
 CCCCATCCCT AGATACATCC TGGGAAGGAC CCTACCCAGT CATTTTATYT ACCCCAAC TG 5400
 20 CGGTAAAGT GGCTGGAGTG GAGTCTTGGA TACATCACAC TTGAGTCAAA TCCTGGATAC 5460
 TGCCAAAGGA ACCTGAAAAT CCAGGAGACA ACGCTAGCTA TTCCTGTGAA CCTCTAGAGG 5520
 ATTTGCGCCT GCTCTTCAAA CAACAACCAG GAGGAAAGTA ACTAAAATCA TAAATCCCCC 5580
 ATGGSCTTCC CTTATCATAT TTTTCTCTKT ASTGTTSTTT YACCCTSTTT CACTCTCACT 5640
 GCACCCCTC CATGCCGCTG TATGACCAGT AGCTCCCCTY ACCMAGAGTT TCTATGGAGA 5700
 25 ATGCAGCGTC CCGGAAATAT TGATGCCCCA TCGTATAGGAG TCTTTSTAAG GGAACCCCC 5760
 ACCTTCACTG CCCACACCCA TATGCCCCGC AACTGCTATC ACTCTGCCAC TCTTTGCATG 5820
 CATGCAAATA CTCATTATTG GACAGGAAAA ATGATTAATC CTAGTTGTCC TGGAGGACTT 5880
 GGAGTCACTG TCTGTTGGAC TTACTTCACC CAACTGGTA TGTCTGATGG GGGTGGAGTT 5940
 CAAGATCAGG CAAGAGAAAA ACATGTAAAA GAAGTAATCT CCCAACTCAC CSGGGTACAT 6000
 30 GGCACCTCTA GCCCCTACAA AGGACTAGAT CTCTCAAAAC TACATGAAAC CCTCCGTACC 6060
 CATACTCGCC TGGAAGCCT ATTTAATACC ACCCTCACTG GGCTCCATGA GGTCTCGGCC 6120
 CAAAACCCTA CTAAGTGTG GATATGCCTC CCCCTGAAC TCARGCCATA TGTTTCAATC 6180
 CCTGTACCTG AACAATGGAA CAACTTCAGC ACAGAAATAA ACACCACTTC CGTTTTAGTA 6240
 GGACCTCTTG TTTCCAATST GGAAATAACC CATACCTCAA ACCTCACCTG TGTAATAATTT 6300
 35 AGCAATACTA CATAACAAC CAACTCCCAA TGCATCAGGT GGGTAACTCC TCCCACACAA 6360
 ATAGTCTGCC TACCCTCAGG AATATTTTTT GTCTGTGGTA CCTCAGCCTA TCGTTGTTTG 6420

THIS PAGE BLANK (USPTO)

AATGGCTCTT CAGAATCTAT GTGCTTCCTC TCATTCTTAG TGCCCCCYAT GRCCATCTAC 6480
ACTGAACAAG ATTTATACAG TTATGTCATA TCTAAGCCCC GCAACAAAAG AGTACCCATT 6540
CTTCCTTTTG TTATAGGAGC AGGAGTGCTA GGTGCACTAG GTACTGGCAT TGGCGGTATC 6600
ACAACCTCTA CTCAGTTCTA CTACAACTA TCTCAAGAAC TAAATGGGGA CATGGAACGG 6660
5 GTCGCCGACT CCCTGGTCAC CTTGCAAGAT CAACTTAACT CCCTAGCAGC AGTAGTCCTT 6720
CRAAATCGAA GAGCTTTAGA CTYGCTAACC GCTGARAGAG GGGGAACCTG TTTATTTTTA 6780
GGGGAAGAAT GCTGTTATTA TGTTAATCAA TCCGGAATCG TCACTGAGAA AGTTRAAGAA 6840
ATTCAGATC GAATACAACG TAKAGCAGAR GAGCTTCGAA AACTGGACC CTGGGGCCTC 6900
CTCAGCCRAT GGATGCCCTG GATTCTCCCC TTCTTAGGAC CTCTAGCAGC TATAATATTG 6960
10 CTACTCCTCT TTGGACCCTG TATCTTTRAC CTCCTTGTTA ACTTTGTCTC TTCCAGAATC 7020
GAAGCTGTRA AACTACAAAT GGAGCCCAAG ATGCAGTCCA AGACTAAGAT CTACCGCAGA 7080
CCCCTGGACC GGCCTGYTAG CCCACGATCT GATGTTAATG ACATCAAAGG CACCCCTCCT 7140
GAGGAAATCT CAGCTGCACA ACCTCTACTA CGCCCCAATT CAGCAGGAAG CAGTTAGAGC 7200
GGTSGTCGGC CAACCTCCCC AACAGCACTT AGGTTTTCTT GTTGAGATGG GGGACTGAGA 7260
15 GACAGGACTA GCTGGATTTC CTAGGCTGAY TAAGAATCCY TAAGCCTAGS TGGGAAGGTG 7320
ACCACATCCA CCTTTAAACA CGGGGCTTGC AACTTAGYTC ACACCTGACC AATCAGAGAG 7380
CTCACTAAAA TGCTAATTAG GCAAAGACAG GAGGTAAAGA AATAGCCAAT CATYTATTGC 7440
MTGAGAGCAC AGCAGGAGGG ACAATGATCG GGATATAAAC CCAAGTYTTC GAGCCGGCAA 7500
CGGCAACCCC CTTTGGGTCC CCTCCCTTTG TATGGGAGCT CTGTTTTCAT GCTATTTTAC 7560
20 TCTATTAAAT CTTGCARCTG CR 7582

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 12:

25 (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
(A) LONGUEUR: 2563 paires de bases
(B) TYPE: nucléotide
(C) NOMBRE DE BRINS: simple
(D) CONFIGURATION: linéaire

30 (ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

35 (xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 12:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

ACTGCACTCT TCTGGTCCAT GTTTGTTACG GCTCGAGCTG AGCTTTTGCT CGCCATCCAC 60
CACTGCTGTT TGCCACCGTT GCAGACCCAC TGCTGACTTC CATCCCTCTG GATCTGGCAG 120
5 GGTGTCTGCT GTGCTCCTGA TCCAGCGAGG GGCCCATTCG CACTCCCAAT CGGGCTAAAG 180
GCTTGCCATT GTTCCTGCAT GGCTAAGTGC CCAGGTTTCAT CCTAATTGAG CTGAACACTA 240
GTCAGTGGGT TCCACAGTTC TCTTCCATGA ACCACGGCTT TTAATAGAGC TATAACACTC 300
10 ATCGCAAGGC CCAAGATTCC ATTCTTGGG ATCTGTGAGG CCAAGAAGCC TAGGTCAGAG 360
AACACGAGGC TTGCCACCAT CTTGGAAGCA GCCTGCCACC ATCTGGGAAG CGGCCTGCCA 420
15 CCATCTTGA AGCCGCCCGC CACCATCTTG GGAGCTCTGG GAGCAAGGAC CTCCCCGCAA 480
CCCAGTAACA TTTAGCGACC ACGAAGGGAC CTCCAAAGCG GTAATATTGG ACCACTTTCA 540
CTTGCTATTC TGTCTATCC TTCCTTAGAA TTGGAGGAAA ATACCGGACA CCTGTGCGCC 600
20 GGTAAAAAAC GATTAGCGTG GCCTCCGGAC TTAAGAATCA GGTGTGAGGC TATCTGGGGA 660
AGGGCTTTCT AACAACCCCC AACCRITCTG GGTGGGAAT GTTGGTCTGC CTGGAGCCAG 720
25 CTTCCACTTT CAATTTTCCT GGGGAAGCCA AGGGCCGACT AGAGGCAGAA AGCTGTTGTC 780
CCAAATTCCC GGCAGTAGCC GGTTGAGATC ATGGCGCAGC CAGAAGTCTT TACTCCACAG 840
TCACCCATGC ATGCGCCCCT ATCTTTCCTT CTGACCCATA CCTCCTGGGT CCTAACCATG 900
30 ACTTTCTTAA AAGGGTAGCC CCAAATTCT CCTTACCTCT GAATCTACTT CCTCTGATCC 960
CTGCCTCCTA GGTGCTAATG GTTCAGACTT TCATTTCTC TAGCAAGTTG TATYTCCAAA 1020
35 GGGATATAAG GAAGCTCTAC ACTGTATCCT TAGGCATCTA GGCTCTAAAC CCAGGGAGTC 1080

THIS PAGE BLANK (USPTO)

TTGTCCCTGA TGTCCCAACC GATTTAGGTA TATAGTTCTC GACATGGGCA GTTATGTGGG 1140
ACCCATTCCC CACCACCCTT GCCAGGGCCC CAAGTTTGTA AATGGCTAAG AGAGGAAAGT 1200
5 GAGAGAGAGA GAGACAGAGT GAGACACAGA GAGAGGGAGA GACAGAGAGA GAGACAGAGA 1260
GGAGAGAGAC ACAGAGAGGG GAGAGACACA GAGAGGAGAA GGGGGCAGAG AGACCAAGAG 1320
GGAGTCYMAG AGAGAGAGAA AGAAGAAGAA ATAGTAGAAA AAAAAGTGTG CCCTATTCCT 1380
10 TTAAAAGCCA GGGTAAATTT AAAAAACCTA TACTTGATAA TTGAAGGTCT TCTCCATGAC 1440
CCTGTAACAC TCTAATACTA CCTTGTTCTC AGTGTAACA AGGGTGTTAG CCTGAAAACA 1500
15 CTGAGACCGC TGACACCCAT AGCTTTCCTA TAAAAAATCC TTAACCCAGT AACCCGCAGA 1560
TGGCCCGCAT GCATTCAATC TGTAGTGGCA ACTGCTTTGC TAACAAGAAT AAAGTGGAAG 1620
AGTAACTTTT AGAGGAAACC TCATTGTGAG CACACCTCAC CAGTTCAGAA TTATTCTAAG 1680
20 TCAAAAAAGC AAAAAGGTAG CTTACTAACT CAAAAATCTT AAAGTATGGG GTTATTTTGT 1740
TAGAAAAAGG TAATTTAACA CTAATCACTG ATAATTCCTT TAACCCAGAA GATTCCTAA 1800
25 CAGGAGATTT AAATCTTAAT TACCATACAA AGGTCTGACC AGACCTAGGA GGAACCTCCT 1860
TCAGTACAGG ATGATAGATG GTTCCTCCCA GGTGAATGAA AAAAAAATCA CAATGGGTAT 1920
TCAGTAATTG ATAGGGAGAC TCTTGTGGAA GCAGAGTTAG AAAAAGTACC TAATAATTGG 1980
30 TCTCCCCAAA CCTGCGAGCT GTTTGCACTC AGCCAAGCCT TAAAGTACTT CTAGAATCAA 2040
AAAGATTATC TCAATCCTGA CTCAAAAGGT TACCTACACC CTCTGTGAAA CGAATTTACT 2100
35 TAAGAACTGT TTATGGGACT GCATCTTGAT GGGGCAGCTG GGTGTGCATG AAATACTCAG 2160

THIS PAGE BLANK (USPTO)

31

GAATGCAGCC TAGCTCTAGG ACTCACCCCT GAGCACAAAG GCAATGTTGG GCATGCTGGT 2220

AAAGGACCAC TAGAATCCAG CAGTCCGAAC CCTTTCTTTG GGTAAAGAAA GGCGGGAAAA 2280

5 CAGGCGCAGG ACTGCTACAT TGGTAAGCGT AACTAATCCA ATAAGCAGAG GTCCATGGGT 2340

GGTGACACAC TCTGGAAAGG AATAAGCATT AGRACCATAG AGGACGCTCT ACGACTAATG 2400

CTCGTCGGAA AATGACTAGA GGTGCTGGCA TCCCTATGTT CTTTTTTCAG ATGGGAAATG 2460

10

TTCCCCCTCA AGGCAAAAAC ACCCCTAAGA TGTATTCTGG ACAATTGGGA CCAATTTGAC 2520

CCTCAGACTC TAAGAAAGAA ACGACTTATA TTCTTCTGCA GTG 2563

15

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 13:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 2585 paires de bases

20

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

25

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 13:

30 TCAGGGATAG CCCCATCTA TTTGGCCAGG TATTAGCCCA AGACTTGAGC CAGTTCTCAT 60

ACTTGGACAC TCTTGTCCTT TGGTATGTGG ATGATCTACT TTTAGCCACC TGTTCAAGAAA 120

CCTTGTGCCA TCAAGCCAAC CAAGTGCTCT TAACTTCCT CGCCACCTGT GGCTACAAGG 180

35

TTTCCAAACC AGAGGCTCAG CTCTGCTTAC AGCAGGTAA ATACTTAGGG CTAAAATTAT 240

THIS PAGE BLANK (USPTO)

CCAAAGGCAC CAGGGCCCTC AGTGAGGAAC GTATCCAGCC TATACTGGCT TATCCTCATC 300

5 CCAAACCCT GAAGCAATTA AGAGGGTTCC TTGGCATAAA AGGCTGCTGT TGAATATGGA 360

TTCCCAGGTA CAATGAAATA GCCAGGCCAT TATACACACT AATTACGGGA ACTCAGAAAG 420

CCAATACCCA TTTAGTAGAA TGGACACCTG AAGCAGAAGC GGCTTTCCAG GCCCTAAAGA 480

10 AGGCCCTAAT CCAAGCCCCA GTGTTAAGCT TGCCAATGGA GCAAGACTTT TCTTTATATG 540

TCACAGAAAA AAAACAGGA ATAGCTCTAG AAGTCCTTAC ACAGGTCCGA GGGACCAGCT 600

15 TACAACACAT GGCATACCTG AGTAAGGAAA CTGATGTAGT GGCAAAGGGT TGGACTCATT 660

GTTTACAGGT AGTGGCAGCA GTAGCAGTCT TAGCATCTGA AGCAGTTAAA ATGATACAGG 720

GAAGANATCT TACTGTGTGG ACATCTCATG ATGTGAACGG CATACTCACT GCTAAAGGAG 780

20 ACTGTGGCTG TCAGACAACC ATTTGCTTAA ATATCAGGCT CTATCACTTG AANGGCCAGT 840

GCTGCCACTG TGCACTTG TG CAACTCTTAA CCCACCCACA TTTCTTCCAG ACAATGAAGA 900

AAAGATAGAA CATAACTGTC AACAAGTGAT TGTTCAAACC TACACCGCTC GAAGGGACCT 960

25 TCTAGAGGTT CCCTTGACTG ATCCTGAGCT CAACTTCTAT ACTGATGGAA GTTCCTTTTG 1020

TAGAAAAAGG ACTTCGAAAG GCGGGTATGC AGTGGCCAGT GATAATGGAA TACTTGAAAG 1080

30 TAATCCCTTC ACTCCAGAAA CTAGCATTCA GCTGGCAGAA TTAATAGCCT TCACTTGGGC 1140

ATTAGAACAC AGGAGAAGGA AAAGGAGTAA ATATATATAC AGACTCCAAG TATGCTTACT 1200

35 TAGTCCTCCA TGCCCATGCA GCAATATAGA GAGAAAGCGA ATTCCTAACT TCTGAGGGAA 1260

CACCTATCAA ACATCAGGAA GCCATTAGGA GATTATTACT GGCTGTACAG AAACCTAGAG 1320

THIS PAGE BLANK (USPTO)

GTGGCAGTCT TACATGGCCG AGATCATCAG AAAGGAAAAG AAAGGGAAAT AGAAGGGAAC 1380

5 TGCCAAGTGG ATATTGAAGC CAAAAGAGCT GCAAGGCGGG ACCCTCCATT AGAAATGCTT 1440

ATAGAAGGAC CCCTAGTACA GGGCAATCCC CTTCAGGAAA CCAAGCCCCA ATACTCAGCA 1500

GAAGAAATGG AATGGGGAAC CTCATGAGGA CATAGTTTCC TCCCCTCAGG ATGGCTAGCC 1560

10 ACCAAAGAAG GAAAAATACT TTTGCCTGCA GCTAACCAAT GGAAATTACT TAAAACCCTT 1620

CACCAAACCT TTCGCTTAGG CATTGATAGC ACCCATCAGA TGGCTAAATC ATTATTTACT 1680

AGACCACACC TTTTCAAAAC TATCAAGCAG ACAGTTAGGG CCTGTGAAGT GTGCCAAAGA 1740

15 AATAATCCCC TGCCTTATCG CCAAACCTCCT TCAGGAGAAA AAAGAACAGG CCATTACCCA 1800

GGAGAAGAGT GGCAACTAGA TTTTACCCAC ATGCCCAAAT CTCAGGGATT TCAGTATCTA 1860

20 CTAGTCTGGG TAGATACTTT CACTGGTTGG GCGGAGGCCT TCCCTTG TAG GACAGAACAG 1920

GCCCATGAGG TAATAAAGGC ACTAATTCAT GAAATAATTC CCAGATTTGG ATTTCCCCAA 1980

GGCTTACAGA GTGATAACGG CCCCACTTTC AAGGCTACAG TAACCCAGGG AGTATCCCAG 2040

25 ACATTAGACA TACAATATCA CTTACACTGA GCCCGGAGGC CACAATCCTC AGGAAAGTTG 2100

AGAAAATGAA TGAAACGCTC AAATGACATC TAAAAAAGCT AACCTAAGAA ACCCACCTCT 2160

30 CATGGTTTGC TCTGTTGCCT ATAGCCTTAG TAAGAATCCG AACTCTCCC CAAAAGCGG 2220

GA CTCAGCCC ATACGAAATG CTGTATGGAC GGCCCTTCCT AACCAATGAC CTTGTGCTTG 2280

ACCTAGAGAT GGCCAACTTA GTTGCAGATA TCCCTCCTTA GCCAAATATC AACAAGTTCT 2340

35 TAAAACGTCA CAGGGAACCT GTCCCTGAGA GGAGGGAAAG GAATTATTCC AACCTGGTGA 2400

THIS PAGE BLANK (USPTO)

CATGGTATTA GTGAAGTCCC TTCCCTCCAA CTCCCCATCC CCTGGATACA TCCTGGGAAG 2460

GACCCTACTC AGTCATTTTA TCTATCCCAA CCGCGGTAA AATGGCTGGA GTAGAATCTT 2520

5

GGATACATCA CATTCGAGTC AAACCCTAGA TACTGCCACA AGGAACCTGA AAATCCAGGA 2580

GACAA 2585

10

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 14:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 2575 paires de bases

15

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

20

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 14:

25 GGGATAGCCC CCATCTATTT GGCCAGGCAT TAGCCCAAGA CTTGAAGCCA ATTCTCATAC 60

CTGGACACTC TTCTCCTTTG GTATGTGGAT GATTACTTT TAGCTTCCTG TTCAGAAACC 120

TTGTGCCATC AAGCCACCCA AGCACTCTTA AATTCCTCG CTACCTGTGG CTACAAGGTT 180

30

TCCAAACCAA AGACCCAGCT CTGCTCACAG CAGGTAAAT ACTTGGGGCT AAAATTATCC 240

AAAGGCACCA GGGCCCTCAG TGAGGAACGT ATCAAGCCTA TACTGGCTTA TCCTCATCCC 300

35 CAAATCCTAA AGCAACTAAG AGAGTTCCTT AGCATAACAG GTTTCTGCTG AATATGGATT 360

THIS PAGE BLANK (USPTO)

CCCAGGTATG GCAAAATAGC CAGACCATTA TATACGCTAA TTAAGGAAAC TCAGAAAGCC 420

AATACCCATT TAGTAAGATG GATACCTGAA GCAGAAGCAG CTTTCCAGGC CCTAAAGAGG 480

5 GCCCTAACCC AAGCCCCAGT GTTAAGCTTG CCAACAGGGC AAGACTTTAC TTCGTATGTC 540

ACAGAAAAAA CAGGAAATAG CTCTAGGAGT CTTACACAA GTCTGAGGGA TGAGCTTGCA 600

ACCCATGGCA TACCTGAGTA AGGAAATTGA TGTAAGTGGCA AAGGGTTGGC CTCATTGTTT 660

10 ATGGGTTAGT GCGGCAGTAG CAGTCTTAGC ATCTGAAGCA GTTAAATGA TACAGGGAAG 720

AGATCTTACT GTGTGGACAT CTCATGATGT GAATGGCATA CTCACTGCTA AAGGAGACTT 780

15 GTGGCTGTCA GACAACCATT TACTTAAATA TCAGGCTGTA TTAAGTGAAG GGCCAGTGCA 840

GCAACTGCGC AGTTGTGCAG CTCTTAACCC AGCCACATTT CTTCCAGACA ATGAAGATAG 900

AACATAACTG CCAACAAGTA ATTTCTCAAA CCTAGGCCGC TCGAGGGAAC CTTTTAGAGG 960

20 TTCCCTTAAC TGATCCCGAC CTCAACTTGT ATACTGATGG AAGTTCCTTT GTAGAAAAAG 1020

GACTTTGAAA AGTGGGGTAT GCAGTGCTCA GTGATAATGG AATACTTGAA AATAATCCCT 1080

25 TCATTCCAGG AACCAGCGTT CAGCTGGCAG AATTAATAGC CCTCACTCGG GCATTAGAAT 1140

TAGGAGAAGG AAAAAGGGTA AATACACATA CAGATTCTAA GTATGTTTAC TTAGTCCTCC 1200

GTGCCCACGC AGCAATATGG AGAGAAAGGG AATGCTTAAC TTCTGAGGGA ACACCTATCA 1260

30 AACATCAGGA AGTTATTAGG AGATTATTAT TGGCTATACA GAAACCTAAA GAGGTGGCAG 1320

TCTTACACTG CTGGGGTGGT CAGAAAGAAA AGGAAAGGGA AATAAAAGGG AACTGCCAAG 1380

35 CGGATATTGA AGCCAAAAGA GCCGCAAGGC AGGACCCTCC ATTAGAAATG CTTATAGAAG 1440

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

GACCCCTAGT ATGGGGTAAT CCCCTCCGGG AAACCAAGCC CCAATACTTA GAAAAAGAAA 1500
TAGAATGGGG AACCTCACGA GGACATAGTT TCCTCCCCTC AGGATGGCTA GCCACCGAAG 1560
5 AAGGAAAAAT ACTTTTGCCT GCAGCTAACC AATGGAAATT ACTTAAAACC CTCACCAAA 1620
CCTTTCACTT AGACATTGAT AGCACCCATC AGATGGCCAA ATCATTATTT ACTGGACCAG 1680
GCCTTTTCAA AACTATCAAG CAGCTAGTCA GGGCCTGTGA AGTGTGCCGA AGAAATAATC 1740
10 CCATGCCTTA TCACCAAGCT CCTTCAGGAG AACAAAGAAC AGGCCATTAC CCAGGAGAAG 1800
RVTGGCAACT AGATTTTACC CACATGCCCA AATCTCAGGG ATTTCACTAT CTACTAGTTT 1860
15 GGGTAGATAC TTTCCTGGT TGGGCAGAGA CCTTCCCCTG TAAGACAGAA AAGTCCCAAG 1920
AGGTAATAAA GGCATTAGTT CATGAAATAA TTCCCAGATT CAGACTTCCC TGAGGCTTAC 1980
AGAGTGACAA TGGCCCTGCT TTCAAGGCTA CAGTAACCCA GGAGTATCCC AGGTGTTAGG 2040
20 TATACAATAT CACTTACACT GCGCCTGGAG GCAGTCCTCA GGGAAGGCCG AGAACTGAA 2100
TGAAACACTC AAACGACATC TAAAAAAGC TAACCCAGGA AAACCACCTC ACATGGCCTG 2160
25 CTCTGTTGCC TATAGCCTTA CTAAGAATCC AAAACTCTCC CCAAAAAGCA GGAAGTAGCC 2220
CATACGAAAT GCTATATGGA TAGCCCTTCC TAACCAATGA CCTTGTGCTT GACTGAGAGA 2280
GAGCCAACTT AGTTGCAGAC ATCACCTCCT TATCCAAATA TCAACAAGTT CTTAAAACAT 2340
30 TACAAGGAGC CTGTCCCCGA GAAGAGGGGA AGGAACTATT CCACCCTGGT GACATGGTAT 2400
TAGTCAAGTC CCTTCCCTCT AATTCTCATT GCCTAGATAT ATCCTGGGAA GGACCCTACC 2460
35 CAGTCATTTT ATCTACCCCA ACCGCAGTAA AAGTGGCTGG AGTGGAGTCT TGGATACATC 2520

THIS PAGE BLANK (USPTO)

ACACTCGAGT CAAACCCTGG ATATTACCAA AGGAACCTGA AAATCCAGGA GACAA 2575

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 15:

5

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 783 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

10

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

15

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 15:

TGAGAGACAG GACTAGCTGG ATTCCTAGG CYGACTAAGA ATCCYTAAGC CTAGSTGGGA 60
AGGTGACCAC RTCCACCTTT AAACACGGGG CTGCAACTT AGYTCACACC TGACCAATCA 120
20 GAGAGCTCAC TAAAATGCTA ATTAGGCAAA GACAGGAGGT AAAGAAATAG CCAATCATYT 180
ATTGCMTGAG AGCACAGCAG GAGGGACAAY RATCGGGATA TAAACCCARG YHTTCGAGCY 240
GGCAACRGCA GMCCCCCTTT GGGTCCCYTC CCTTTGTATG GGAGCTCTGT TTTCATGCTA 300
TTTCACTCTA TTAAATCTTG CARCTGCRCT CTCTGGTCC ATGTTTCTTA CGGCTYGAGC 360
TGAGCTTTYG CTCRCCRTCC ACCACTGCTG TTTGCCRCCA CCGCANACCY GCCGCTGACT 420
25 CCCATCCCTC TGGATCMTGC AGGGTGTCCG CTGTGCTCCT GATCCAGCGA RGCRCCTT 480
GCCGCTCCCA ATYGGGCTAA AGGCTTGCCA TTGTNCCTGC AYGGCTAAGT GCCTGGGTTY 540
RTYCTAATTG AGCTGAACAC TANTCACTGG GTTCCATGGT TCTCTTCTGT GACCCACRGC 600
TTCTAATAGA RCTATAACAC TYACRCATG GCCCAAGRTT CCATTCCTTG GAATCCRTRA 660
RGSCAACGAA CYCCASGTCA GAGAAYACGA RGCTTGCCAC CATCTTGAA GCGGCCTGCT 720
30 ACCATCTTGG AAGTGGTTCA CCACCATCTT GGGAGCTCTG TGAGCAAGGA CCCCCMRGTR 780
ACA 783

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 16:

35

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

38

- (A) LONGUEUR: 20 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

5

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

10 (xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 16:

TGTCCGCTGT GCTCCTGATC

20

15 (2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 17:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 21 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

20

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

25 (iii) HYPOTHETIQUE: NON

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 17:

ATGCACTCTG GCTGGGCCAA T

21

30

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 18:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 21 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide

35

THIS PAGE BLANK (USPTO)

39

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

5

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 18:

10 ACCATTGAC CCTCAGACAC T

21

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 19:

15 (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 24 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

20

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

25 (xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 19:

AACCCTTGC CACTACATCA ATTT

24

30 (2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 20:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 21 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

35 (C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

THIS PAGE BLANK (USPTO)

40

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

5

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 20:

TCAGGGATAG CCCCCATCTA T

21

10

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 21:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 22 paires de bases

15

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

20

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 21:

25 TTGTCTCCTG GATTTTCAGG TT

22

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 22:

30

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 20 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

35

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

THIS PAGE BLANK (USPTO)

41

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 22:

5

GGACCCTACC CAGTCATTTT

20

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 23:

10

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 20 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

15

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

20

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 23:

ATCAGGAGCA CAGCGGACAC

20

25

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 24:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 22 paires de bases

30

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

35

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 24:

GGACATCCAA AGTGATACAT CC

22

5

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 25:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

10

(A) LONGUEUR: 21 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

15

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 25:

20

AATGTATGGC CTGAAGTGCA G

21

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 26:

25

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 22 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

30

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

35

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 26:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

CTTCCCAGGA TGTATCACTT TG

22

5 (2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 27:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 24 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

10 (C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

15 (iii) HYPOTHETIQUE: NON

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 27:

CACTGCAGAA GAATATAAGT CGTT

24

20

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 28:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

25 (A) LONGUEUR: 21 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

30 (ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 28:

35 GCTTCCAAGA TGGTGGCAAG C

21

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 29:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- 5 (A) LONGUEUR: 678 paires de bases
(B) TYPE: nucléotide
(C) NOMBRE DE BRINS: simple
(D) CONFIGURATION: linéaire

10 (ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 29:

15

TCAGGGATAG CCCCCATCTA TTTGGCCAGG CATTAGCCCA AGACTTGAGC CAGTTCTCAT 60

ACCTGGATAT TCTTGTCCTT TGGTATGCGG ATGATTACT TTTAGCCGCC CGTTCAGAAA 120

20 CCTTGTGCCA TCAAGCCACC CAAGTGCTCT TAAATTCCT CGCCACCTGT GGCTACAAGG 180

TTTCCAAACC AAAGGCTCAG CTCTGCTCAC AGCAGAAGGC TATTTACCCT AAATACTTAG 240

GGCTGAAATT ATCCAAAGGC ACCAGGGCCC TCAGTGAGGA ATGTATCCAG CCTATACTGG 300

25

CTTATCCTTA TCCCAAACC CTAAAACAAC TAAGAAGGTT CCTTGGCATA ATAGGCATAA 360

CAGGCATAAC AGGTTTCTGC TGAATATGGA TTCCCAAGTA CGGCAAATA GCCAGACCAT 420

30 TATATACACT AATTAAGGAA ACTCAGAAAG CCAATACCCA TTTAGTAAGA TGGACACCTG 480

AAGCAGAGGC AGCTTTCCAG GCCGTAAAGA ACACCCTAAC CCAAGCCCCA GTGTTAAGCT 540

TGCCAGCGGG GCAAGACTTT TCTTTCTGTG TCACAGAAAA AATAGGAATA GCTNTAGGAG 600

35

TCCTTACACA GGTCCGAGGG ACCAGCTTGC AACCCATGGC ATACCTGAGT AAGGAAATTG 660

THIS PAGE BLANK (USPTO)

ATGTAGTGGC AAAGGGTT

678

5 (2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 30:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 536 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

10 (C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

15 (iii) HYPOTHETIQUE: NON

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 30:

CCAATCTCCA TGTTGTATCC CCTTCCCCAA CTAATAAGGA CCCCCTTTC AACCCAAACA 60
20 GTCCAAAAGG ACATAGACAA AGGAGTAAAC AATGAACCAA AGAGTGCCAA TATTCCTGG 120
TTATGCACCC TCCAAGCGGT GGGAGAAGAA TTCGGCCCAG CCAGAGTGCA TGTACCTTTT 180
25 TCTCTCTCAC ACTGAAGCA AATTAAAATA GACCTAGGTA AATTCTCAGA TAGCCCTGAT 240
GGCTATATTG ATGTTTTACA AGGATTAGGA CAATCCTTTG ATCTGACATG GAGAGATATA 300
ATATTACTGC TAAATCAGAC GCTAACCTCA AATGAGAGAA GTGCTGCCAT AACTGGAGCC 360
30 CGAGAGTTTG GCAATCTCTG GTATCTCAGT CAGGTCAATG ATAGGATGAC AACGGAGGAA 420
AGAGAACGAT TCCCCACAGG GCAGCAGGCA GTTCCCAGTG TAGCTCCTCA TTGGGACACA 480
35 GAATCAGAAC ATGGAGATTG GTGCCGCAGA CATTTAAAGC TTTCCCCGGG TACCGA 536

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 31:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- 5 (A) LONGUEUR: 591 paires de bases
(B) TYPE: nucléotide
(C) NOMBRE DE BRINS: simple
(D) CONFIGURATION: linéaire

10 (ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 31:

15 CCATGGCCAT CTACACTGAA CAAGATTTAT ACAATCATGT CGTACCTAAG CCCCACAACA 60
AAAGAGTACC CATTCTTCCT TTTGTTATCA GAGCAGGAGT GCTAGGCAGA CTAGGTACTG 120
20 GCATTGGCAG TATCACAACC TCTACTCAGT TCTACTACAA ACTATCTCAA GAAATAAATG 180
GTGACATGGA ACAGGTCACT GACTCCCTGG TCACCTTGCA AGATCAACTT AACTCCCTAG 240
CAGCAGTAGT CCTTCAAAT CGAAGAGCTT TAGACTTGCT AACCGCCAAA AGAGGGGGAA 300
25 CCTGTTTATT TTTAGGAGAA GAACGCTGTT ATTATGTTAA TCAATCCAGA ATTGTCACTG 360
AGAAAGTTAA AGAAATTCGA GATCGAATAC AATGTAGAGC AGAGGAGCTT CAAAACACCG 420
30 AACGCTGGGG CCTCCTCAGC CAATGGATGC CCTGGGTTCT CCCCTTCTTA GGACCTCTAG 480
CAGCTCTAAT ATTGTTACTC CTCTTTGGAC CCTGTATCTT TAACCTCCTT GTTAAGTTTG 540
TCTCTTCCAG AATTGAAGCT GTAAAGCTAC AGATGGTCTT ACAAATCTAG A 591
35

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 32:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- 5 (A) LONGUEUR: 364 paires de bases
(B) TYPE: nucléotide
(C) NOMBRE DE BRINS: simple
(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

10

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 32:

15 CTAACCTGAG GATCCAGCAG CAGGACTGAG GGTGCCCCGGG GCAAGTGCCA GCCCATGCCA 60
TCACCCTCAG AGCCCCGGGT ATGTTTGACC ATTGAGAGCC AGGAAGTTAA CTGTCTCCTG 120
GAACTGGCG CAGCCTTCTC AGTCTTACTT TCCTGTCCCA GACAATTGTC CTCCAGATCT 180
20 GTCACTATCC GAGGGGTCCT AGGACAGCCA GTCACTACAT ACTTCTCTCA GCCACTAAGT 240
TGTGACTGGG GAACTTTACT CTTTTCACAT GCTTTTCTAA TTATGCCTGA AAGCCCCACT 300
25 CCCTTGTTAG GGAGAGACAT TTTAGCAAAA GCAGGGGCCA TTATACACCT GAACAAGCTT 360
GAAA 364

30 (2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 33:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- 35 (A) LONGUEUR: 538 acides aminés
(B) TYPE: acide aminé
(C) NOMBRE DE BRINS: simple
(D) CONFIGURATION: linéaire

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(ii) TYPE DE MOLECULE: protéine

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

5

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 33:

	Met	Gly	Leu	Pro	Tyr	His	Ile	Phe	Leu	Cys	Ser	Val	Leu	Ser	Pro	Cys
10	1				5				10					15		
	Phe	Thr	Leu	Thr	Ala	Pro	Pro	Pro	Cys	Arg	Cys	Met	Thr	Ser	Ser	Ser
				20					25					30		
15	Pro	His	Pro	Glu	Phe	Leu	Trp	Arg	Met	Gln	Arg	Pro	Gly	Asn	Ile	Asp
			35					40					45			
	Ala	Pro	Ser	Tyr	Arg	Ser	Leu	Ser	Lys	Gly	Thr	Pro	Thr	Phe	Thr	Ala
		50					55					60				
20	His	Thr	His	Met	Pro	Arg	Asn	Cys	Tyr	His	Ser	Ala	Thr	Leu	Cys	Met
	65					70					75					80
	His	Ala	Asn	Thr	His	Tyr	Trp	Thr	Gly	Lys	Met	Ile	Asn	Pro	Ser	Cys
25					85					90					95	
	Pro	Gly	Gly	Leu	Gly	Val	Thr	Val	Cys	Trp	Thr	Tyr	Phe	Thr	Gln	Thr
				100					105						110	
	Gly	Met	Ser	Asp	Gly	Gly	Gly	Val	Gln	Asp	Gln	Ala	Arg	Glu	Lys	His
30			115					120					125			
	Val	Lys	Glu	Val	Ile	Ser	Gln	Leu	Thr	Gly	Val	His	Gly	Thr	Ser	Ser
		130					135					140				
35	Pro	Tyr	Lys	Gly	Leu	Asp	Leu	Ser	Lys	Leu	His	Glu	Thr	Leu	Arg	Thr
	145					150					155					160

THIS PAGE BLANK (USPTO)

	His Thr Arg Leu Val Ser Leu Phe Asn Thr Thr Leu Thr Gly Leu His	
	165	170 175
5	Glu Val Ser Ala Gln Asn Pro Thr Asn Cys Trp Ile Cys Leu Pro Leu	
	180	185 190
	Asn Phe Arg Pro Tyr Val Ser Ile Pro Val Pro Glu Gln Trp Asn Asn	
	195	200 205
10	Phe Ser Thr Glu Ile Asn Thr Thr Ser Val Leu Val Gly Pro Leu Val	
	210	215 220
	Ser Asn Val Glu Ile Thr His Thr Ser Asn Leu Thr Cys Val Lys Phe	
15	225	230 235 240
	Ser Asn Thr Thr Tyr Thr Thr Asn Ser Gln Cys Ile Arg Trp Val Thr	
	245	250 255
20	Pro Pro Thr Gln Ile Val Cys Leu Pro Ser Gly Ile Phe Phe Val Cys	
	260	265 270
	Gly Thr Ser Ala Tyr Arg Cys Leu Asn Gly Ser Ser Glu Ser Met Cys	
	275	280 285
25	Phe Leu Ser Phe Leu Val Pro Pro Met Thr Ile Tyr Thr Glu Gln Asp	
	290	295 300
	Leu Tyr Ser Tyr Val Ile Ser Lys Pro Arg Asn Lys Arg Val Pro Ile	
30	305	310 315 320
	Leu Pro Phe Val Ile Gly Ala Gly Val Leu Gly Ala Leu Gly Thr Gly	
	325	330 335
35	Ile Gly Gly Ile Thr Thr Ser Thr Gln Phe Tyr Tyr Lys Leu Ser Gln	
	340	345 350

THIS PAGE BLANK (USPTO)

50

	Glu Leu Asn Gly Asp Met Glu Arg Val Ala Asp Ser Leu Val Thr Leu	
	355	360 365
5	Gln Asp Gln Leu Asn Ser Leu Ala Ala Val Val Leu Arg Asn Arg Arg	
	370	375 380
	Ala Leu Asp Leu Leu Thr Ala Glu Arg Gly Gly Thr Cys Leu Phe Leu	
	385	390 395 400
10	Gly Glu Glu Cys Cys Tyr Tyr Val Asn Gln Ser Gly Ile Val Thr Glu	
		405 410 415
	Lys Val Glu Glu Ile Pro Asp Arg Ile Gln Arg Ile Ala Glu Glu Leu	
15		420 425 430
	Arg Asn Thr Gly Pro Trp Gly Leu Leu Ser Arg Trp Met Pro Trp Ile	
	435	440 445
20	Leu Pro Phe Leu Gly Pro Leu Ala Ala Ile Ile Leu Leu Leu Leu Phe	
	450	455 460
	Gly Pro Cys Ile Phe Asp Leu Leu Val Asn Phe Val Ser Ser Arg Ile	
	465	470 475 480
25	Glu Ala Val Lys Leu Gln Met Glu Pro Lys Met Gln Ser Lys Thr Lys	
	485	490 495
	Ile Tyr Arg Arg Pro Leu Asp Arg Pro Ala Ser Pro Arg Ser Asp Val	
30		500 505 510
	Asn Asp Ile Lys Gly Thr Pro Pro Glu Glu Ile Ser Ala Ala Gln Pro	
	515	520 525
35	Leu Leu Arg Pro Asn Ser Ala Gly Ser Ser	
	530	535

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 34:

5 (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 52 acides aminés

(B) TYPE: acide aminé

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

10

(ii) TYPE DE MOLECULE: peptide

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

15 (xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 34:

Met Glu Pro Lys Met Gln Ser Lys Thr Lys Ile Tyr Arg Arg Pro Leu
1 5 10 15

20 Asp Arg Pro Ala Ser Pro Arg Ser Asp Val Asn Asp Ile Lys Gly Thr
20 25 30

Pro Pro Glu Glu Ile Ser Ala Ala Gln Pro Leu Leu Arg Pro Asn Ser
35 40 45

25

Ala Gly Ser Ser
50

30 (2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 35:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 48 acides aminés

(B) TYPE: acide aminé

35 (C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(ii) TYPE DE MOLECULE: peptide

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

5

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 35:

10

Met Leu Met Thr Ser Lys Ala Pro Leu Leu Arg Lys Ser Gln Leu His
1 5 10 15

Asn Leu Tyr Tyr Ala Pro Ile Gln Gln Glu Ala Val Arg Ala Val Val
20 25 30

15

Gly Gln Pro Pro Gln Gln His Leu Gly Phe Pro Val Glu Met Gly Asp
35 40 45

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/01442

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C12N15/48 C07K14/15 C12Q1/68 C07K16/10 G01N33/569

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07K C12N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 06260 A (BIO MERIEUX ; PERRON HERVE (FR); BESEME FREDERIC (FR); BEDIN FREDER) 20 February 1997 cited in the application see the whole document ---	1-4, 6-20
X	PERRON H ET AL: "MOLECULAR IDENTIFICATION OF A NOVEL RETROVIRUS REPEATEDLY ISOLATED FROM PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, vol. 94, July 1997, pages 7583-7588, XP002062853 see the whole document ---	1-4, 7-20
A	WO 94 11514 A (ASTA MEDICA AG) 26 May 1994 see abstract claims ---	15, 17
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 September 1998

Date of mailing of the international search report

29/09/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Panzica, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national Application No

PCT/FR 98/01442

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 93 20188 A (BIO MERIEUX) 14 October 1993 ---	
A	EP 0 731 168 A (BIO MERIEUX) 11 September 1996 -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/01442

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9706260	A	20-02-1997	FR 2737500 A	07-02-1997
			AU 6823296 A	05-03-1997
			BG 101355 A	30-12-1997
			BR 9606566 A	30-12-1997
			CZ 9701357 A	17-06-1998
			EP 0789077 A	13-08-1997
			NO 971493 A	03-06-1997
			PL 319512 A	18-08-1997
WO 9411514	A	26-05-1994	GB 2273099 A	08-06-1994
WO 9320188	A	14-10-1993	FR 2689519 A	08-10-1993
			FR 2689520 A	08-10-1993
			CA 2110702 A	14-10-1993
			CA 2110703 A	14-10-1993
			EP 0587873 A	23-03-1994
			EP 0592636 A	20-04-1994
			FR 2689521 A	08-10-1993
			WO 9320189 A	14-10-1993
			US 5585262 A	17-12-1996
			US 5650318 A	22-07-1997
EP 0731168	A	11-09-1996	FR 2731356 A	13-09-1996
			AU 5007396 A	02-10-1996
			BR 9605926 A	02-09-1997
			CA 2171242 A	10-09-1996
			CZ 9603287 A	12-03-1997
			WO 9628552 A	19-09-1996
			JP 8322579 A	10-12-1996
			NO 964760 A	08-11-1996
			PL 317200 A	17-03-1997

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Recherche Internationale No

PCT/FR 98/01442

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 C12N15/48 C07K14/15 C12Q1/68 C07K16/10 G01N33/569

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07K C12N

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 97 06260 A (BIO MERIEUX ; PERRON HERVE (FR); BESEME FREDERIC (FR); BEDIN FREDER) 20 février 1997 cité dans la demande voir le document en entier ---	1-4, 6-20
X	PERRON H ET AL: "MOLECULAR IDENTIFICATION OF A NOVEL RETROVIRUS REPEATEDLY ISOLATED FROM PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, vol. 94, juillet 1997, pages 7583-7588, XP002062853 voir le document en entier ---	1-4, 7-20
A	WO 94 11514 A (ASTA MEDICA AG) 26 mai 1994 voir abrégé * revendications * ---	15, 17
-/-		

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

22 septembre 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

29/09/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Panzica, G

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

mande internationale No

PCT/FR 98/01442

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 93 20188 A (BIO MERIEUX) 14 octobre 1993 ---	
A	EP 0 731 168 A (BIO MERIEUX) 11 septembre 1996 -----	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Numéro internationale No

PCT/FR 98/01442

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9706260 A	20-02-1997	FR 2737500 A	07-02-1997
		AU 6823296 A	05-03-1997
		BG 101355 A	30-12-1997
		BR 9606566 A	30-12-1997
		CZ 9701357 A	17-06-1998
		EP 0789077 A	13-08-1997
		NO 971493 A	03-06-1997
		PL 319512 A	18-08-1997
WO 9411514 A	26-05-1994	GB 2273099 A	08-06-1994
WO 9320188 A	14-10-1993	FR 2689519 A	08-10-1993
		FR 2689520 A	08-10-1993
		CA 2110702 A	14-10-1993
		CA 2110703 A	14-10-1993
		EP 0587873 A	23-03-1994
		EP 0592636 A	20-04-1994
		FR 2689521 A	08-10-1993
		WO 9320189 A	14-10-1993
		US 5585262 A	17-12-1996
		US 5650318 A	22-07-1997
EP 0731168 A	11-09-1996	FR 2731356 A	13-09-1996
		AU 5007396 A	02-10-1996
		BR 9605926 A	02-09-1997
		CA 2171242 A	10-09-1996
		CZ 9603287 A	12-03-1997
		WO 9628552 A	19-09-1996
		JP 8322579 A	10-12-1996
		NO 964760 A	08-11-1996
		PL 317200 A	17-03-1997

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receipt Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) MD/B05B2754

Box No. I TITLE OF INVENTION

Endogenetic retroviral sequences, associated with autoimmune diseases or with pregnancy disorders

Box No. II APPLICANT

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

BIO MERIEUX
Chemin de L'Orme
69280 MARCY L'ETOILE
FRANCE

☐ This person is also inventor.

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

State (that is, country) of nationality:

FRANCE

State (that is, country) of residence:

FRANCE

This person is applicant for the purposes of:

☐

all designated States

☒

all designated States except the United States of America

☐

the United States of America only

☐

the States indicated in the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

BESEME Frédéric
39 rue de la Noyera
38090 VILLEFONTAINE
FRANCE

This person is:

☐ applicant only

☒ applicant and inventor

☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

FRANCE

State (that is, country) of residence:

FRANCE

This person is applicant for the purposes of:

☐

all designated States

☐

all designated States except the United States of America

☒

the United States of America only

☐

the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☒

agent

☐

common representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

CABINET GERMAIN & MAUREAU
B.P. 6153
69466 LYON CEDEX 06
FRANCE

Telephone No.
04 72 69 84 30

Facsimile No.
04 72 69 84 31

Teleprinter No.
370 391 F

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Continuation of Box No. III		FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>			
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> BLOND Jean-Luc 75 bis rue des Acqueducs 69005 LYON FRANCE		This person is: <input type="checkbox"/> applicant only <input checked="" type="checkbox"/> applicant and inventor <input type="checkbox"/> inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i>	
State <i>(that is, country)</i> of nationality: FRANCE		State <i>(that is, country)</i> of residence: FRANCE	
This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input checked="" type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> BOUTON Olivier 48 Avenue du Châter 69340 FRANCHEVILLE FRANCE		This person is: <input type="checkbox"/> applicant only <input checked="" type="checkbox"/> applicant and inventor <input type="checkbox"/> inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i>	
State <i>(that is, country)</i> of nationality: FRANCE		State <i>(that is, country)</i> of residence: FRANCE	
This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input checked="" type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> MANDRAND Bernard 21 re de la Doua 69100 VILLEURBANNE FRANCE		This person is: <input type="checkbox"/> applicant only <input checked="" type="checkbox"/> applicant and inventor <input type="checkbox"/> inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i>	
State <i>(that is, country)</i> of nationality: FRANCE		State <i>(that is, country)</i> of residence: FRANCE	
This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input checked="" type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> MALLET François 84 rue Anatole France 69100 VILLEURBANNE FRANCE		This person is: <input type="checkbox"/> applicant only <input checked="" type="checkbox"/> applicant and inventor <input type="checkbox"/> inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i>	
State <i>(that is, country)</i> of nationality: FRANCE		State <i>(that is, country)</i> of residence: FRANCE	
This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input checked="" type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box			
<input type="checkbox"/> Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.			

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Box No. V DESIGNATION OF STATES

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a) (*mark the applicable check-boxes; at least one must be marked*):

Regional Patent

- ☒ **AP** **ARIPO Patent:** GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, UG Uganda, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT
- ☒ **EA** **Eurasian Patent:** AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ **EP** **European Patent:** AT Austria, BE Belgium, CH and LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, DE Germany, DK Denmark, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☒ **OA** **OAPI Patent:** BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (*if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line*)

National Patent (*if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line*):

- | | |
|---|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> AL Albania | <input checked="" type="checkbox"/> LR Liberia |
| <input checked="" type="checkbox"/> AM Armenia | <input checked="" type="checkbox"/> LS Lesotho |
| <input checked="" type="checkbox"/> AT Austria | <input checked="" type="checkbox"/> LT Lithuania |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australia | <input checked="" type="checkbox"/> LU Luxembourg |
| <input checked="" type="checkbox"/> AZ Azerbaijan | <input checked="" type="checkbox"/> LV Latvia |
| <input checked="" type="checkbox"/> BA Bosnia and Herzegovina | <input checked="" type="checkbox"/> MD Republic of Moldova |
| <input checked="" type="checkbox"/> BB Barbados | <input checked="" type="checkbox"/> MG Madagascar |
| <input checked="" type="checkbox"/> BG Bulgaria | <input checked="" type="checkbox"/> MK The former Yugoslav Republic of Macedonia |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR Brazil | <input checked="" type="checkbox"/> MN Mongolia |
| <input checked="" type="checkbox"/> BY Belarus | <input checked="" type="checkbox"/> MW Malawi |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Canada | <input checked="" type="checkbox"/> MX Mexico |
| <input checked="" type="checkbox"/> CH and LI Switzerland and Liechtenstein | <input checked="" type="checkbox"/> NO Norway |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN China | <input checked="" type="checkbox"/> NZ New Zealand |
| <input checked="" type="checkbox"/> CU Cuba | <input checked="" type="checkbox"/> PL Poland |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ Czech Republic | <input checked="" type="checkbox"/> PT Portugal |
| <input checked="" type="checkbox"/> DE Germany | <input checked="" type="checkbox"/> RO Romania |
| <input checked="" type="checkbox"/> DK Denmark | <input checked="" type="checkbox"/> RU Russian Federation |
| <input checked="" type="checkbox"/> EE Estonia | <input checked="" type="checkbox"/> SD Sudan |
| <input checked="" type="checkbox"/> ES Spain | <input checked="" type="checkbox"/> SE Sweden |
| <input checked="" type="checkbox"/> FI Finland | <input checked="" type="checkbox"/> SG Singapore |
| <input checked="" type="checkbox"/> GB United Kingdom | <input checked="" type="checkbox"/> SI Slovenia |
| <input checked="" type="checkbox"/> GE Georgia | <input checked="" type="checkbox"/> SK Slovakia |
| <input checked="" type="checkbox"/> GH Ghana | <input checked="" type="checkbox"/> SL Sierra Leone |
| <input checked="" type="checkbox"/> GM Gambia | <input checked="" type="checkbox"/> TJ Tajikistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> HR Croatia | <input checked="" type="checkbox"/> TM Turkmenistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> HU Hungary | <input checked="" type="checkbox"/> TR Turkey |
| <input checked="" type="checkbox"/> ID Indonesia | <input checked="" type="checkbox"/> TT Trinidad and Tobago |
| <input checked="" type="checkbox"/> IL Israel | <input checked="" type="checkbox"/> UA Ukraine |
| <input checked="" type="checkbox"/> IS Iceland | <input checked="" type="checkbox"/> UG Uganda |
| <input checked="" type="checkbox"/> JP Japan | <input checked="" type="checkbox"/> US United States of America |
| <input checked="" type="checkbox"/> KE Kenya | <input checked="" type="checkbox"/> UZ Uzbekistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> KG Kyrgyzstan | <input checked="" type="checkbox"/> VN Viet Nam |
| <input checked="" type="checkbox"/> KP Democratic People's Republic of Korea | <input checked="" type="checkbox"/> YU Yugoslavia |
| <input checked="" type="checkbox"/> KR Republic of Korea | <input checked="" type="checkbox"/> ZW Zimbabwe |
| <input checked="" type="checkbox"/> KZ Kazakhstan | Check-boxes reserved for designating States which have |
| <input checked="" type="checkbox"/> LC Saint Lucia | become party to the PCT after issuance of this sheet: |
| <input checked="" type="checkbox"/> LK Sri Lanka | <input type="checkbox"/> |
| | <input type="checkbox"/> |

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except the designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (*Confirmation of a designation consists of the filing of a notice specifying that designation and the payment of the designation and confirmation fees. Confirmation must reach the receiving Office within the 15-month time limit.*)

THIS PAGE BLANK

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Box No. VI PRIORITY CLAIM					<input type="checkbox"/> Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.
Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:			
		national application: country	regional application:* regional Office	international application: receiving Office	
item (1) 7 July 1997 (07/07/97)	97 08815	FRANCE			
item (2)					
item (3)					

☒ The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of the present international application is the receiving Office) identified above as item(s): (1)

* Where the earlier application is an ARIPO application, it is mandatory to indicate in the Supplemental Box at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)). See Supplemental Box.

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY									
Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used): ISA / <u>EP</u>	Request to use results of earlier search: reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority): <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 33%;">Date (day/month/year)</td> <td style="width: 33%;">Number</td> <td style="width: 33%;">Country (or regional Office)</td> </tr> <tr> <td>19 June 1998</td> <td>FA 546253</td> <td>FRANCE</td> </tr> </table>			Date (day/month/year)	Number	Country (or regional Office)	19 June 1998	FA 546253	FRANCE
Date (day/month/year)	Number	Country (or regional Office)							
19 June 1998	FA 546253	FRANCE							

Box No. VIII CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING	
This international application contains the following number of sheets: request :4 description (excluding sequence listing part) :33 claims :4 abstract :1 drawings :9 sequence listing part of description :52 Total number of sheets :103	This international application is accompanied by the item(s) marked below: 1. <input type="checkbox"/> fee calculation sheet 2. <input type="checkbox"/> separate signed power of attorney 3. <input checked="" type="checkbox"/> copy of general power of attorney; reference number, if any: 4. <input type="checkbox"/> statement explaining lack of signature 5. <input type="checkbox"/> priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): 6. <input type="checkbox"/> translation of international application into (language): 7. <input type="checkbox"/> separate indications concerning deposited microorganism or other biological material 8. <input checked="" type="checkbox"/> nucleotide and/or amino acid sequence listing in computer readable form 9. <input checked="" type="checkbox"/> other (specify): Copy of Search Report
Figure of the drawings which should accompany the abstract:	Language of filing of the international application: French

Box No. IX SIGNATURE OF APPLICANT OR AGENT	
Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).	
CABINET GERMAIN & MAUREAU	
Dominique GUERRE CPI 921104	Lyon, July 6, 1998

For receiving Office use only

1. Date of actual receipt of the purported international application: 3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application: 4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2): 5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	2. Drawings: <input type="checkbox"/> received: <input type="checkbox"/> not received: 6. <input type="checkbox"/> Transmittal of search copy delayed until search fee is paid
--	---

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

THIS PAGE BLANK (USPTO)